

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 161

**TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE
EXPERIMENTALE DE LA SOURIS BLANCHE
PAR L'ASSOCIATION
SULFADOXINE - PYRIMETHAMINE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 30 Avril 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Edouard SERVET

né le 12 Mars 1933

à LYON 7° (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 161

**TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE
EXPERIMENTALE DE LA SOURIS BLANCHE
PAR L'ASSOCIATION
SULFADOXINE - PYRIMETHAMINE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 30 Avril 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Edouard SERVET

né le 12 Mars 1933

à LYON 7^e (Rhône)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

=====

Président de l'Université : Mr le Pr D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Mr le Pr E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant.
Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Mr le Pr B. SALLE
ALEXIS-CARREL - Directeur : Mr le Pr C. GIROD
SUD-OUEST - Directeur : Mr le Pr J.M. ROBERT
LYON-NORD - Directeur : Mr le Pr J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Pr J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences agrégé

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Dr R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Pr R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Pr J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Pr J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Pr J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Pr A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Pr J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Pr B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Assesseurs : Monsieur le Professeur J.P. GARIN
Monsieur le Professeur A. FREDERICH
Monsieur le Professeur Agrégé B. SAVOYE.

A MES PARENTS

In Memoriam

A MA FEMME

A MES DEUX FILS

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. BERTOYE
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de notre Jury.

Nous le remercions de sa compréhension et de
son accueil chaleureux.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de
notre vive reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A nos Juges

Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail sur un sujet qui le passionne depuis longtemps. Nous espérons ne pas l'avoir déçu.

Ses conseils, donnés au cours de nombreux entretiens qu'il a bien voulu nous accorder, nous furent fort utiles pour la réalisation de cette Thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur A. FREDERICH

Il nous a réservé le meilleur accueil et a bien voulu accepter de juger notre travail.

Nous lui en sommes sincèrement reconnaissant.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SAVOYE

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury et de son extrême sollicitude à notre égard.

A Monsieur le Docteur R. TRAN-MANH-SUNG
Assistant d'Université, attaché au Laboratoire de
Parasitologie de l'Université Claude Bernard.

Son aide nous fut précieuse pour l'élaboration de ce travail et son génie intuitif fit merveille.

Il nous a toujours éclairé de ses conseils lorsqu'un point nous était inconnu ou nous semblait obscur, ceci avec patience et sans jamais se départir de son extrême gentillesse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame PAILLARD
Technicienne au Laboratoire de Parasitologie de l'Hôpital de la
Croix-Rousse.

Disponible malgré les nombreuses tâches qui l'occupent, elle nous a initié aux techniques de Laboratoire.

Son habileté manuelle fit notre admiration : sans elle, la partie expérimentale de ce travail eût été longue et fastidieuse.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A nos Maîtres du Centre Hospitalier de ROANNE

Monsieur le Docteur H. FUMOUX
Chef de Service de Médecine Générale

Monsieur le Docteur R. GLIERE
Chef du Service de Cardiologie

Ils nous ont fait bénéficier de leur expérience
au cours de semestres fructueux et intéressants.

Nous les remercions de la confiance qu'ils nous
ont accordée.

En témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Docteur H. DUC
Chef du Service de Pédiatrie

Monsieur le Docteur J. LAVOPIERRE
Chef du Service d'Ophtalmologie

Ils nous ont accueillis dans leur Service avec
bienveillance et ont su nous faire partager leur enthousiasme pour
leur spécialité.

En témoignage de notre reconnaissance.

A mes camarades d'Internat.

PLAN D'ETUDE

- INTRODUCTION
- CHAPITRE I : LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE.
 - I - Les sulfamides
 - II - Les sulfones
 - III - Les antifoliniques
 - IV - Les sulfamides retards
 - V - Les antibiotiques.
- CHAPITRE II : LES ASSOCIATIONS DE MEDICAMENTS ACTIFS.
 - I - Les associations avec les antifoliniques
 - II - Les associations avec la SPIRAMYCINE
 - III - Les triples associations.
- CHAPITRE III : L'ASSOCIATION SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE.
 - a - Chimie
 - b - Mode d'action
 - c - Etude expérimentale
 - d - Présentation - posologie - mode d'administration
 - e - Utilisation en dehors de la toxoplasmosé
 - f - Tolérance et contre-indications.
- CHAPITRE IV : TRAVAUX PERSONNELS.
 - I - Matériels et Méthodes.
 - II - Protocoles et résultats.
 - III - Commentaires.
- CONCLUSIONS.
- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'existence d'une synergie d'action de la SULFADIAZINE et de la PYRIMETHAMINE sur la toxoplasmose expérimentale de la souris a été démontrée par EYLES et COLEMAN en 1953.

Depuis cette association médicamenteuse s'est imposée comme étant la meilleure contre cette maladie, jusqu'à devenir le test de référence d'efficacité des nouveaux produits.

L'apparition d'une nouvelle association de ce type (l'association SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE) devrait permettre de la juger par rapport à elle et par rapport aux autres associations de la même catégorie.

oOo

CHAPITRE I

LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE DE LA SOURIS

Nous ne reviendrons pas sur tous les travaux qui, depuis 1941, ont essayé tous les produits chimiques susceptibles d'être actifs sur la toxoplas-mose. En 1953, dans la Thèse de J.P. GARIN (33), toutes ces recherches étaient analysées. En 1956, Don E. EYLES (27) faisait à nouveau le point des travaux récents. On peut en conclure que parmi les médicaments chimiques émergent :

- certains sulfamides, en particulier :

- . *les sulfapyrimidines* (Sulfaméthazine, Sulfamérazine, Sulfadiazine);
- . *les sulfapyrazines*.

- En second lieu, un antipaludéen de synthèse, la 2-4 diamino pyrimidine ou *Pyriméthamine* (DARAPRIM aux U.S.A. - MALOCIDE en France) apparaît comme le plus actif après les sulfamides.

- Le troisième corps chimique actif est représenté par les *sulfones*, surtout la sulfone-mère ou 4,4' diamino diphenyl sulfone.

Certains de ces médicaments étant encore employés, surtout en association avec d'autres produits actifs, peut-être convient-il d'en dire un peu plus ?

I - Les sulfamides.

La sulfadiazine (ADIAZINE) est la plus intéressante car on l'utilise encore en association avec la Pyriméthamine : nous reviendrons plus loin sur ce sujet.

La Sulfadiazine a été expérimentée par SABIN et WARREN (61 - 62) en 1942, BIOCCA et NOBREGA en 1945 (10), EICHENWALD en 1949 (22), VAN THIEL en 1950 (70), GINGRICH et DARROW en 1951 (40). Par voie orale, à la dose de 1 g/kg, ces derniers constatent qu'elle augmente la survie des souris traitées ou même entraîne la guérison définitive avec subinoculations négatives si le traitement est commencé immédiatement après l'inoculation intrapéritonéale d'une faible dose de toxoplasme qui entraînait la mort des témoins en 10 jours. Elle aurait, pour ces auteurs, une action comparable à celle de la sulfone-mère.

Par voie sous-cutanée chez la souris, son action est comparable à celle de la Sulfaméthylpyrimidine (SUMEDINE) pour VAN THIEL. Dans la toxoplas-mose congénitale expérimentale de la souris, EICHENWALD (22) traitant des souriceaux de 3 jours par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 0,5 g/kg/poids en 3 fois - à 8 heures d'intervalle - pendant 8 jours, obtient 45 % de survie, un mois après la naissance, au lieu de 13 % chez les souriceaux témoins. Mais les survivants restent porteurs de germes.

II - Les sulfones.

La parenté chimique qui existe entre les sulfamides et les sulfones explique l'action de ces dernières dans la toxoplasmose expérimentale. Elles ont été utilisées pour la première fois par BIOCCA et NOBREGA en 1945 (10).

1) *La sulfone-mère* (4,4' diamino diphenylsulfone) : DAPSONE aux U.S.A. et DISULONE en France, a été utilisée par SUMMERS en 1949 (65), CROSS en 1951 (16), GINGRICH et DARROW en 1951 (40), CROSS en 1952 (17). Administrée per os dans l'eau de boisson, à la dose de 1,8 g/kg, GINGRICH et DARROW obtiennent la guérison 6 fois sur 8 lorsque le traitement est immédiat, prolongé pendant 5 jours, alors que les témoins meurent en 10 jours. Les subinoculations des souris survivantes sont toutes négatives. Quant au traitement retardé, commencé au 6ème jour, ils n'obtiennent la guérison qu'une fois sur huit. Les résultats de SUMMERS avec guérison et ceux de CROSS sont comparables, ce dernier obtenant lui aussi des subinoculations négatives et des stérilisations 7 fois sur 11. Administrée par voie sous-cutanée, à la dose de 2 g/kg, CROSS obtient des survies de 14 mois après 6 semaines de traitement discontinu : 6 jours de traitement par semaine, une semaine de repos toutes les deux semaines, entrecoupée d'une injection de rappel.

En 1957, EYLES (28), compare l'activité antitoxoplasmique de divers sulfones à celle de la sulfadiazine. Des souris sont inoculées par voie I.P. avec 1000 DL₅₀ (toxoplasmes) et traitées immédiatement après, pendant 14 jours, les drogues étant mêlées à la nourriture. La dose moyenne efficace (MED), basée sur la survie pendant toute la durée du traitement, montre que seule la sulfone-mère est plus active que la sulfadiazine (0,009 contre 0,098 en % dans la nourriture) puis par ordre décroissant d'activité viennent : Promacétin, Promin, Diasone. Cet auteur en conclut que seule la sulfone-mère est suffisamment active contre le toxoplasme pour être utilisée en thérapeutique. Mais, en raison de sa toxicité, son usage sera réservé aux sujets intolérants aux sulfamides. Rappelons en effet que la sulfone-mère peut entraîner des anémies hypochromes nécessitant un apport de fer, le traitement devant être arrêté si le chiffre des globules rouges descend au-dessous de 3.500.000.

Pour EYLES, si grande soit l'activité antitoxoplasmique de la sulfone-mère, elle reste inférieure à celle des sulfamides les plus actifs.

2) *La S.D.D.S.* (2-sulfanoyl 4, 4' diamino diphenyl sulfone).

Ce sont les Japonais qui se sont intéressés à ce produit en comparant son action à celle d'un sulfamide retard : la sulfamonométhoxine (que nous verrons plus loin).

SCHIMIZU et SHIRAHATA en 1967 (64), emploient pour leur expérimentation des souris blanches de souche DD inoculées par voie I.P. avec 20.000 toxoplasmes (souche RH SABIN). Le traitement débute le jour de l'inoculation, se fait par voie I.P. et se poursuit pendant 7 jours. La période d'observation est d'un mois et la présence de toxoplasme est recherchée dans les organes des souris décédées ou sacrifiées :

- avec une posologie de 100 mg/kg/j. de S.D.D.S., la survie moyenne est de 14,6 jours.
- si l'on double la dose (200 mg/kg/j.), cette survie est alors de 17,4 jours.

Les témoins inoculés meurent au bout de 6,2 jours.

Les résultats sont identiques en employant la sulfamonométhoxine aux mêmes posologies. Chez aucune des souris, on n'a retrouvé de toxoplasme.

OSHIMA et TANAKA en 1967 (52), font un travail identique de leur côté. Les souris blanches de souche DD sont inoculées avec 20.000 toxoplasmes de souche RH SABIN. Le traitement se fait par voie I.P. pendant 7 jours et la période d'observation est de 43 jours. Les souris décédées pendant cette période sont autopsiées et l'on recherche la présence de toxoplasmes. Les souris survivantes sont sacrifiées et les subinoculations sont faites à des souris saines : si ces dernières survivent, les animaux de l'expérimentation sont considérés comme guéris.

Avec des doses de 100 et 200 mg/kg/j. de S.D.D.S., ces auteurs obtiennent respectivement 5 et 30 % de guérison parasitologique, alors qu'aux mêmes posologies la sulfamonométhoxine donne respectivement :

- une survie moyenne de 13,7 jours, un pourcentage de survie à 15 jours de 33,3 % et une guérison parasitologique de 0 % ;
- une survie moyenne de 14,7 jours, un pourcentage de survie à 15 jours de 44,4 % et une guérison parasitologique de 0 % .

Mais, si le nombre de toxoplasmes inoculés n'est plus que de 200, avec 200 mg/kg/j. pendant 7 jours de sulfamonométhoxine, les mêmes auteurs obtiennent :

- une survie moyenne de 17,5 jours, un pourcentage de survie à 15 jours de 100 % et une guérison parasitologique de 20 % .

III - Les antifoliques.

1) *La Pyriméthamine* (DARAPRIM ou MALOCIDE).

Avant tout antipaludéen de synthèse destiné à la prophylaxie et au traitement curatif du paludisme, la Pyriméthamine ou 2-4-diamino pyrimidine possède une remarquable efficacité dans le traitement de la toxoplasmose. C'est ce que démontre EYLES en 1952 (23). Cette propriété est confirmée l'année suivante par SUMMERS (66). Puis, en 1955, EYLES (26) prouve qu'à dose égale, l'action curative de la Pyriméthamine est supérieure à celle de la Sulfadiazine mais aussi que la qualité de la guérison est différente ; les infections traitées à la Pyriméthamine rechutent moins fréquemment que celles traitées à la Sulfadiazine ; par contre la rechute, quand elle survient après la fin du traitement, est plus tardive chez les souris traitées à la Sulfadiazine que chez celles traitées à la Pyriméthamine.

D'autre part, EYLES (26 - 27) souligne que la dose curative de la Pyriméthamine est proche de la dose maxima tolérable (MTD), alors que la Sulfadiazine donne son action curative maxima à une dose bien au-dessous du niveau toxique.

Il s'en suit que si l'on utilise la Pyriméthamine seule contre la toxoplasmose, la thérapeutique devra être quotidienne, assez prolongée, à doses élevées et sous contrôle hématologique strict : la toxicité médullaire de la Pyriméthamine exige une surveillance étroite du taux des leucocytes et surtout des plaquettes, l'anémie apparaissant plus tardivement du fait de la durée de vie plus longue des globules rouges. L'administration conjointe d'acide folinique permet de prévenir ou de corriger les effets toxiques. En outre, la synergie d'action existant entre les sulfamides et la Pyriméthamine permet de réduire la posologie de cette dernière et d'en limiter la toxicité. Malgré tout, ce produit doit être utilisé avec prudence chez l'enfant et n'est guère recommandé chez la femme enceinte.

2) *La Triméthoprime* : 2-4 diamino 5 (3'-4'-5' triméthoxybenzyl) pyrimidine, a une structure chimique voisine de la Pyriméthamine mais à la différence de cette dernière, utilisée seule elle n'est pas active contre le toxoplasme ; c'est ce qu'ont démontré :

- SANDER et MIDTVEDT en 1970 (63) : survie moyenne de 7 jours pour un traitement de 10 jours à 100 mg/kg/j. per os chez des souris de souche non précisée inoculées par voie I.P. avec 3.500 toxoplasmes souche RH SABIN alors que les témoins inoculés non traités survivent 7,3 jours !

- BRUS et CHRUSCIEL en 1971 (12) : pas d'effet à des doses allant de 50 à 150 mg/kg/j. per os, pendant 21 jours. La survie est la même que celle des témoins inoculés non traités (souris souche A inoculées par voie sous-cutanée avec 4.000 toxoplasmes souche RH SABIN).

IV - Les sulfamides retards.

La plupart des sulfamides retards ont une grande efficacité antitoxoplasmique, comparable et même supérieure à celle des sulfapyrimidines (sulfamérazine, sulfadiazine, sulfaméthazine) : comme ces derniers, ils possèdent un noyau pyrimidine qui explique leur efficacité.

1) *La sulfaméthoxydiazine* (KIRON, BAYRENA)

Son action a été étudiée par CHRUSCIEL en 1963 (15) utilisant des souris blanches de souche A, inoculées avec 4.000 toxoplasmes de souche RH SABIN par voie I.P. Cet auteur obtient, pour un traitement de 21 jours, une survie de 6 souris sur 6 au 21ème jour avec une dose de 75 mg/kg/j. per os (les témoins meurent au 8ème jour) mais paradoxalement avec 100 mg/kg/j., la survie n'est que de 5 souris sur 6 à la fin de la même période (une souris décédée au 11ème jour). Donc efficacité certaine de ce sulfamide aux posologies indiquées mais on ne peut rien savoir de la qualité de la guérison de ces résultats expérimentaux.

2) *La sulfamonométhoxine* (ICI 32325)

BRUS et CHRUSCIEL en 1971 (12) travaillant sur la même souche de souris, inoculées de la même façon, obtiennent 100 % de guérison parasitologique avec des doses allant de 50 à 150 mg/kg/j. per os pendant 21 jours, l'observation s'est poursuivie 14 jours après l'arrêt du traitement.

Nous avons déjà vu à propos de la S.D.D.S. les résultats obtenus avec la sulfamonométhoxine en 1967 par les Japonais SCHIMIZU et SCHIRAHATA d'une part et OSHIMA et TANAKA d'autre part.

3) *La sulfadiméthoxine* (MADRIBON)

BRUS et CHRUSCIEL en 1971 (12) obtiennent un effet antitoxoplasmique mineur avec ce produit ; à 125 mg/kg/j. per os pendant 21 jours, la survie est à peine supérieure à celle des témoins inoculés non traités (souris souche A inoculées avec 4.000 toxoplasmes RH SABIN par souris).

4) *La sulfaméthoxypyrazine* (KELFIZINE)

Ces mêmes auteurs (12), dans les mêmes conditions expérimentales, obtiennent 100 % de guérison parasitologique aux 2 posologies de 125 et 150 mg/kg/j.

per os pendant 21 jours et le même résultat avec 150 mg/kg/j pendant 10 jours seulement. Ils ont admis, dans la publication de leurs résultats, que pour l'ensemble des sulfamides retards testés, un traitement de 10 jours était le meilleur quant à sa durée, en dessous il est trop court, au-dessus c'est inutile.

TERRAGNA en 1970 (67), utilisant des souris de souche SWISS, inoculées avec 50.000 toxoplasmes (souche RH SABIN) par souris par voie I.P., obtient des résultats différents. Le traitement se fait par voie sous-cutanée pendant 15 jours et débute le jour de l'inoculation : seule, la survie des souris est considérée, l'observation dure 30 jours.

Avec une posologie de 83,2 mg/kg/j, il obtient 72 % de survie mais avec une posologie double, la survie n'est que de 64 % : les souris de contrôle sont mortes au bout de 6 à 7 jours en moyenne.

Enfin, J.P. GARIN (1967), travaille sur deux lots de 10 souris (souche SWISS) inoculées avec 500 toxoplasmes (RH SABIN) par souris qu'il traite 14 jours de suite, par voie sous-cutanée, immédiatement après l'inoculation, l'un avec 57 mg/kg/j, l'autre avec 228 mg/kg/j (soit 4 fois la dose précédente). Dans le premier lot, il n'y a aucune souris survivante au 23ème jour; dans le deuxième lot, 5 souris survivent au 24ème jour (survie = 50 %). Les souris témoins sont mortes au 8ème jour.

Donc, résultats très discordants entre ces 3 auteurs.

5) *La Sulfaméthoxazole* (GANTANOL)

MACHADO en 1967 (45) utilise l'action de ce sulfamide chez le rat blanc inoculé avec 0,1 ml d'exsudat péritonéal. Le traitement se fait par voie orale pendant 10 jours, les rats témoins (inoculés non traités) meurent au bout de 6 jours et demi. Pour une posologie de 100 mg/kg/j, la survie est de 100 % à 10 jours, que le traitement commence un jour avant ou un jour après l'inoculation. Avec une posologie de 50 mg/kg/j, si le traitement est institué un jour avant l'infestation, la survie ne dépasse pas 8 jours et 5 jours seulement si le traitement débute un jour après l'infestation.

SANDER et MIDTVEDT en 1970 (63) travaillent sur des souris de souche non précisée, inoculées avec 3.500 toxoplasmes (souche RH SABIN) par voie I.P. Le traitement par voie orale dure 20 jours. Le pourcentage de survie à 30 jours varie avec la dose employée :

- 40 % avec 50 mg/kg/j ;
- 50 % avec 75 mg/kg/j ;
- 70 % avec 82,5 mg/kg/j.

Il est de 10 % avec 25 mg/kg/j et de 0 % avec 100 mg/kg/j mais avec 10 jours de traitement seulement.

6) *La sulfadoxine* (FANASIL) (44)

Dernier sulfamide retard venu sur le marché, ne semble pas avoir fait l'objet de travaux, utilisée seule contre la toxoplasmose. Etant l'un des constituants du FANSIDAR, nous préférons lui consacrer un chapitre à part. Son étude dans le traitement de la toxoplasmose expérimentale chez la souris blanche est, en effet, le sujet de notre travail.

V - Les antibiotiques.

Parmi les antibiotiques usuels, de nombreuses controverses ont opposé les chercheurs : les chlortétracyclines (l'Auréomycine est le premier à avoir montré une action thérapeutique valable : SUMMERS en 1949 (65)), le Chloramphénicol, l'Erythromycine et la Magnamycine possèdent une certaine action ; ils n'agissent qu'à très fortes doses et aucun ne semble pouvoir guérir les animaux en expérimentation de façon définitive et pouvoir être comparé aux médicaments chimiques cités plus haut.

Pourtant, parmi les antibiotiques, semblent se détacher :

- *La Spiramycine* (ROVAMYCINE)

Son action sur le toxoplasme du lapin et de la souris a été signalée pour la première fois par BOGACZ en 1954 (11). J.P. GARIN l'avait de nouveau signalé à Copenhague en 1956. Cet antibiotique, produit par Streptomyces ambofaciens, a été découvert en 1951 par Madame PINNERT-SINDICO. Bien toléré par la souris, il a permis en 1958 à J.P. GARIN à LYON et à DON E. EYLES à MEMPHIS (U.S.A.) (34), toute une série de travaux sur le traitement de la toxoplasmose expérimentale de cet animal. Leurs résultats obtenus indépendamment, chacun de leur côté, se superposent : la Spiramycine s'est montrée capable dans deux séries d'expériences de guérir près de 80 % des souris inoculées avec des doses léthales de toxoplasmes.

Des souris de 20 à 25 g étaient inoculées par voie intra-péritonéale avec 20.000 toxoplasmes de la souche RH SABIN. Elles étaient traitées par voie sous-cutanée avec une solution de Spiramycine à 10 %. Ce sont les doses de 8 mg par souris et par jour qui se sont montrées les plus actives, soit 320 à 400 mg/kg/j. Ces doses doivent être prolongées pendant au moins 14 jours. La guérison était appréciée selon les cas par les épreuves sérologiques (test de lyse du toxoplasme de SABIN et FELDMAN) ou les subinoculations de tissus.

- *La Déméthylchlortétracycline* ou DMCT (MEXOCINE)

En 1965, J.P. GARIN et ses collaborateurs (36) ont recherché l'effet de la DMCT sur la toxoplasmose expérimentale de la souris. La souche de toxoplasme utilisée est la souche RH SABIN. La DMCT a été administrée per os à des doses variant de 50 à 200 mg/kg. Sur un ensemble de 120 souris, la DMCT permet une survie au-delà du 60ème jour après 3 semaines de traitement chez 50 à 70 % des animaux. Plus que l'augmentation de la dose, c'est le nombre de toxoplasmes inoculés et le retard au début du traitement qui conditionnent l'efficacité de la drogue.

Cet auteur conclut, d'autre part, que l'action d'un antibiotique sur la toxoplasmose est déterminée par sa concentration tissulaire (foie, rate, poumon, cerveau) plus que par sa concentration sérique, par sa lenteur d'élimination et sa stabilité chimique : c'est le cas de la Spiramycine et de la DMCT. Il pense que la DMCT permet une guérison clinique, anatomique et sérologique des animaux infestés mortellement, et propose cet antibiotique dans le traitement de la toxoplasmose humaine évolutive.

- *La Pénimépicycline* (PENETRACYNE)

Pour FRANCOIS J. et ses collaborateurs, en 1963 (31), la Pénimépicycline est nettement active vis-à-vis des toxoplasmes ; la survie moyenne des souris traitées augmente d'autant plus que la dose administrée est plus élevée et que le traitement est plus prolongé :

- | | |
|---|---|
| - 40 mg/kg/poids x 7 j → survie moyenne : 11,75 jours | } les témoins décédant
au 8ème jour. |
| -200 mg/kg/poids x 7 j → survie moyenne : 16,5 jours | |
| -200 mg/kg/poids x 11j → survie moyenne : 29,2 jours | |

Chez les souris traitées par 200 mg/kg/j, les frottis de péritoine des souris agonisantes sont négatifs mais l'inoculation du cerveau de ces mêmes souris à des animaux neufs a montré qu'il persistait des toxoplasmes dans le tissu nerveux.

En conclusion : la Pénimépicycline possède la même activité antitoxoplasmique que l'association Pyriméthamine-Sulfadiazine ; elle est beaucoup moins toxique et mieux tolérée mais alors que cette association prévient la formation de kystes cérébraux, la Pénétracyne seule ne le fait pas.

- La Clindamycine (U-21)

En 1972, Mc MASTER P.R.B. (48) et ses collaborateurs, travaillant sur des souris de race N I H infestées par voie I.P. avec 10.000 toxoplasmes de souche RH, obtiennent 100 % de guérison (10 souris sur 10) si la Clindamycine (U-21) est administrée par gavage à la dose de 400 mg/kg/j pendant un minimum de 11 jours. Ils obtiennent le même résultat si ce produit, incorporé à la nourriture 14 jours consécutifs, représente 200 mg % de cette dernière. Dans les deux cas, le traitement commence 4 heures après l'inoculation. D'autre part, le produit est bien toléré puisqu'il a pu être administré jusqu'à 800 mg/kg/j sans aucun signe de toxicité.

Par contre, en 1974, J.P. GARIN traite 2 lots de 15 souris SWISS inoculées par voie I.P. avec 500 toxoplasmes (souche RH SABIN), l'un avec 200 mg/kg/j de Clindamycine U-21, l'autre avec 400 mg/kg/j du même produit par voie sous-cutanée. Le traitement commence immédiatement après l'inoculation.

Dans le premier lot, 10 souris meurent au 6ème jour, les 5 autres le jour suivant.

Dans le deuxième lot, les 15 souris meurent au 7ème jour, tandis que les souris témoins (inoculées et non traitées) meurent au 8ème jour ; donc le produit se révèle ici inefficace ; il est, de plus, mal toléré localement : les 10 souris témoins de toxicité traitées 7 jours mais non inoculées présentent une nécrose importante au point d'injection.

Peut-être la discordance des résultats de ces deux auteurs est-elle due à la différence de mode d'administration du produit.

CHAPITRE II

LES ASSOCIATIONS DE MEDICAMENTS ACTIFS

I - Les associations avec les antifoliques.

1) *Pyriméthamine - Sulfadiazine.*

Les travaux de EYLES et COLEMAN en 1953 et 1955 (24 - 26) montrent sans aucun doute possible que l'action combinée de la Sulfadiazine et de la Pyriméthamine est synergique : cette action est plus puissante que celle résultant de la simple addition des effets des deux produits : FINNEY l'estime à plus de 6 fois (30).

- En 1953, ces auteurs (24), administrent ensemble Sulfadiazine et Pyriméthamine par voie orale à des souris (souche NIH) infestées par voie I.P. avec un inoculum de 1000 DL₅₀ (toxoplasmes) ; ils observent une synergie d'action :

l'addition d'une petite quantité de Sulfadiazine (5 mg %) à la nourriture contenant la Pyriméthamine réduit la dose moyenne efficace (MED) de cette dernière, pour 10 jours de survie, de 9 mg % à 0,37 %.

l'association la plus efficace de ces deux produits, donnant 50 % de survie à 10 jours, semble bien être : 5 mg % de Sulfadiazine + 0,37 % de Pyriméthamine.

Puisque leur "MED" respective est 40 et 9 mg %, ceci peut être formulé de la manière suivante :

$$\begin{aligned} & 1/8 \text{ MED de sulfadiazine} + 1/24 \text{ MED de Pyriméthamine} \\ & = 1 \text{ MED de l'une ou l'autre drogue utilisée seule.} \end{aligned}$$

En mg/kg, le rapport ci-dessus équivaut à :

$$10 \text{ mg/kg/j de Sulfadiazine} + 0,74 \text{ mg/kg/j de Pyriméthamine.}$$

- En 1955, EYLES et COLEMAN (26) poursuivant leurs travaux, étudient les conditions nécessaires à une guérison parasitologique des souris et non plus l'effet de prolongation de leur vie. Ils constatent que la quantité de drogue pour obtenir la guérison est proportionnelle à l'importance de l'inoculum .

Des souris de race NIH sont inoculées par voie I.P. et traitées immédiatement après, pendant une période de 14 jours.

- Avec la Pyriméthamine, la dose moyenne efficace (MED) pour obtenir 50 % de guérison est de :

- . 22,5 mg % si l'inoculum est de 20.000 toxoplasmes
- . 5 mg % si l'inoculum est de 2.000 toxoplasmes.

- Avec la Sulfadiazine, la dose moyenne efficace (MED) est respectivement de 98 mg % et 18 mg % pour ces deux inocula.

Contrastant avec les effets individuels, l'effet synergique de l'association Pyriméthamine-Sulfadiazine est évident. Avec un inoculum de 20.000 toxoplasmes, la dose moyenne efficace est de :

. 16 mg % de Sulfadiazine + 0,55 mg % de Pyriméthamine ce qui équivaut à : 32 mg/kg de Sulfadiazine + 1,1 mg/kg de Pyriméthamine. Donc l'association Sulfadiazine - Pyriméthamine donne les meilleurs résultats lorsque ces deux drogues sont associées dans le rapport de 30/1.

De plus, EYLES et COLEMAN précisent :

- qu'un traitement de 10 jours est nécessaire pour obtenir un effet maximum de l'association synergique.

- que les rechutes sont beaucoup plus rares lorsque le traitement associe les deux drogues que lorsqu'il n'utilise que l'une d'elle (la Sulfadiazine surtout).

Les résultats expérimentaux ont été les mêmes avec la souche RH SABIN et avec la souche provenant du rat de Norvège utilisée habituellement par ces auteurs.

Ces derniers enfin ont constaté qu'aucune action réciproque dans la production de toxicité aiguë et chronique n'accompagnait l'administration simultanée de Pyriméthamine et de Sulfadiazine.

FRANCOIS et ses collaborateurs en 1963 (31) ont administré à des souris par voie buccale une dose journalière de 4 mg/kg de Pyriméthamine et de 16 mg/kg de Sulfadiazine pendant 12 jours consécutifs. La survie moyenne des souris traitées a été de 30,4 jours et celle des témoins de 8,65 jours. Les frottis de péritoine ont été négatifs chez les souris mortes, l'inoculation du cerveau des souris survivantes a également été négative.

L'association Pyriméthamine-Sulfadiazine possède donc une remarquable activité antitoxoplasmique ; elle prévient même la formation de kystes cérébraux.

2) *Pyriméthamine - Sulfaméthoxypyrazine* (MALOCIDE-KELFIZINE)

J.P. GARIN (1967) travaille sur deux lots de 10 souris (souche SWISS) inoculées avec 500 toxoplasmes par souris, qu'il traite 14 jours de suite (immédiatement après l'inoculation), l'un avec 28 mg/kg/j de Kelfizine et 0,35 mg/kg/j de Pyriméthamine, l'autre avec 112 mg/kg/j de Kelfizine et 1,4 mg/kg/j de Pyriméthamine (soit 4 fois les premières doses): le rapport Kelf/Pyr. est ici de 80/1.

Dans le premier lot, il n'y a aucune souris survivante au 24ème jour, dans le deuxième lot : 7 souris survivantes au 24ème jour (les souris témoins sont mortes au 8ème jour).

Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus par le même auteur avec la Kelfizine seule, on constate qu'ils sont identiques à 1 jour près pour le premier lot (aucune souris survivante) mais avec une dose de Kelfizine diminuée de moitié, et surtout qu'ils sont supérieurs pour le deuxième lot (7 souris survivantes sur 10, contre 5 sur 10) toujours avec une dose de Kelfizine diminuée de moitié : l'action de l'association Pyriméthamine-Kelfizine est donc bien synergique. Cependant, on notera que cette synergie ne semble pas correspondre à un rapport d'efficacité optimum de ce type d'association.

3) Triméthoprine - Sulfaméthoxazole

Les observations de laboratoire sur des souches bactériennes ont montré l'action synergique de la Triméthoprine avec les sulfamides : DARREL et GARROD en 1968 (18), BUSHBY et HITCHINGS en 1967 (13), et en particulier celle de l'association Triméthoprine - Sulfaméthoxazole : LAFAIX et CAMERLYNCK en 1970 (43), PECHERE et TANCREDE en 1970 (54), PECHERE en 1971 (55).

SANDER et MIDTVEDT en 1970 (63) étudient l'action de l'association Triméthoprine - Sulfaméthoxazole sur la souris blanche (souche non précisée) inoculée par voie I.P. avec 3.500 toxoplasmes (souche Rh).

100 mg/kg/j de Triméthoprine sont associés à 50 mg/kg/j de Sulfaméthoxazole (c'est-à-dire dans la proportion de 2/1). Le traitement par voie orale débute le jour même de l'inoculation et dure 20 jours. L'effet de cette association est comparé à celui de 50 mg/kg/j de Sulfaméthoxazole seule.

A la fin du traitement, il y a 66 % de survivants dans le groupe traité avec l'association médicamenteuse et seulement 38 % pour la Sulfaméthoxazole seule, mais dans la période qui suit l'arrêt du traitement, la mortalité est plus élevée dans le groupe recevant les deux drogues associées (59 %), que dans celui traité avec le sulfamide seul (20 %) : donc en définitive, s'il y a potentialisation de la sulfaméthoxazole par la Triméthoprine pendant le traitement, le résultat est finalement moins bon par la suite.

J.P. GARIN (Thèse L. MONOD - 1972) (51) utilise la même association Triméthoprine-Sulfaméthoxazole : les produits étant associés dans la proportion de 1/5 = EUSAPRIM, BACTRIM. Cet auteur obtient, dans le meilleur des cas, seulement 21 % de survie à 21 jours, sans guérison parasitologique, pour une posologie de 400 mg/kg/j pendant 14 jours, par voie sous-cutanée, avec les souris de race SWISS (inoculées par voie I.P. avec 500 toxoplasmes souche RH SABIN). Les résultats sont meilleurs avec des souris de souche IOPS-OF₁ : 91,7 % de survie à 25 jours (11 souris sur 12) et 25 % de guérison parasitologique (3 souris sur 12) avec la même dose pendant la même durée, le traitement se faisant par voie orale cette fois-ci.

REMINGTON (J.S.) en 1975 (57 bis) trouve que l'association Triméthoprine-Sulfaméthoxazole n'a pas plus d'effet sur la toxoplasmose expérimentale de la souris que la Sulfaméthoxazole employée seule.

Travaillant sur des souris de race SWISS-WEBSTER inoculée avec 50.000 toxoplasmes de souche RH SABIN, cet auteur obtient 100 % de mortalité à 8 jours, lorsqu'il donne à ces animaux par voie orale : 250 mg/kg/j de Triméthoprine + 156 mg/kg/j de Sulfaméthoxazole, alors qu'il n'a que 90 % de mortalité à 10 jours (9 souris sur 10) avec la même dose (156 mg/kg/j) de Sulfaméthoxazole employée seule.

Dans cette expérimentation où l'association Triméthoprine-Sulfaméthoxazole est dans la proportion de 1,6/1, il n'y a vraiment pas synergie, bien au contraire !

4) Pyriméthamine-Sulfadoxine = FANSIDAR.

Cette association qui n'a jamais été expérimentée jusqu'à présent fait l'objet de cette Thèse : voir le chapitre spécial qui lui est consacré.

II.- Les associations avec la Spiramycine.

1) *Spiramycine + Sulfaméthoxydiazine.*

CHRUSCIEL en 1963 (15) obtient d'excellents résultats en traitant des souris de souche A par l'association Sulfaméthoxydiazine-Spiramycine, respectivement aux doses de 25 mg/kg/j et 250 mg/kg/j pendant 21 jours per os (le traitement commence immédiatement après l'inoculation : 4.000 toxoplasmes RH SABIN par voie I.P.) puisqu'il obtient 83,3 % de survie au-delà de 21 jours (5 souris sur 6). Cette survie atteint 100 % (6 souris sur 6) avec 50 mg/kg/j de Sulfaméthoxydiazine associés à 400 mg/kg/j de Spiramycine.

Rappelons que cet auteur n'a obtenu 100 % de survie à 21 jours qu'à la dose de 75 mg/kg/j en utilisant la Sulfaméthoxydiazine seule. L'adjonction de 400 mg de Spiramycine permet donc de diminuer la dose de sulfamide-retard de 1/3.

2) *Spiramycine + S.D.D.S.*

J.P. GARIN en 1972 (Thèse L. MONOD) (51) a associé la Spiramycine à la S.D.D.S., toutes deux à des doses inefficaces quand elles sont employées seules : 150 mg/kg/j de Spiramycine + 62,5 mg/kg/j de S.D.D.S. per os pendant 14 jours sur un lot de 24 souris de souche IOPS-OF₁ donnent une survie minima de 11 jours pour 23 d'entre elles et supérieure à 21 jours pour la 24ème (7 souris survivantes sur 24 à 14 jours) avec une guérison clinique de 2 souris sur 24 et une guérison parasitologique de une souris sur 24 # 4,2 %.

3) *Spiramycine + Pyriméthamine*

GILES en 1964 (37) a étudié les effets de l'association Spiramycine-Pyriméthamine chez le lapin inoculé avec des toxoplasmes dans la chambre antérieure de l'oeil (→ uvéite). Lorsque la Spiramycine est administrée par voie sous-cutanée et la Pyriméthamine par voie orale, le tout pendant 21 jours, cet auteur obtient 100 % de guérison parasitologique pour des posologies respectives de 62,5 mg/kg/j et 25 mg/kg/j. Aux mêmes doses, mais avec un traitement de 14 jours seulement, la guérison parasitologique tombe à 67 %.

La même association a été reprise en 1972 par J.P. GARIN (Thèse L. MONOD) (51) sur un lot de 12 souris IOPS-OF₁. Traitées aux doses de 150 mg/kg/j (Spiramycine) + 5 mg/kg/j (Pyriméthamine) per os pendant 14 jours (doses inefficaces employées seules), ces souris ont une survie minima de 9 jours pour 11 d'entre elles et supérieure à 24 jours pour la 12ème (2 souris survivantes à 14 jours). La guérison parasitologique est de 1/12 # 8,4 %.

III - Les triples associations.

1) *Pénimépicycline + Pyriméthamine + Sulfadiazine*

Les résultats obtenus par cette triple association, en utilisant la dose optima de chaque substance prise séparément, sont remarquables : les examens de contrôles (frottis de péritoine et subinoculation de cerveau) sont négatifs.

En partant des doses optimales, FRANCOIS J. et ses collaborateurs en 1963 (31) ont, pour pouvoir profiter de l'avantage de la synergie ou de la potentialisation, diminué progressivement les doses de Pyriméthamine au cours de leurs essais. C'est en effet, le seul produit réellement toxique de l'association. Pour compenser cette réduction, ils ont augmenté progressivement la dose de sulfadiazine, tout en restant loin en deça de sa dose toxique ; la dose de Pénimépicycline restant constante. Le meilleur résultat est obtenu avec : Pénimépicycline : 200 mg/kg/j + Pyriméthamine : 0,5 mg/kg/j + Sulfadiazine : 32 mg/kg/j. La courbe de survie reste stable à partir du 25ème jour et 17 souris (sur 20) ont survécu pendant plus de 6 mois. Les contrôles faits chez 5 souris survivantes au 65ème jour sont négatifs. Cette triple association est donc exceptionnellement active vis-à-vis du toxoplasme et son action est démontrée également en clinique humaine. C'est la première fois que l'on a pu démontrer une action synergique indubitable entre un sulfamide et un antibiotique.

2) *Triméthoprine + Sulfaméthoxazole + Spiramycine*

J.P. GARIN, en 1972, (Thèse L. MONOD) obtient des résultats peu concluants avec 200 mg/kg/j de Triméthoprine-Sulfaméthoxazole (= BACTRIM) associés à 200 mg/kg/j de Spiramycine pendant 14 et 21 jours. Par contre, il obtient 45 % de survie (9 souris sur 20) au-delà de 80 jours pour 300 mg/kg/j de chacun des deux produits, thérapeutique instituée chez des souris SWISS pendant 21 jours par voie sous-cutanée. Mieux encore : les souris IOPS-OF₁ donnent 100 % de survie au-delà de 25 jours et 16,6 % (2 souris sur 12) de guérison parasitologique en associant 400 mg/kg/j de Triméthoprine-Sulfaméthoxazole à 150 mg/kg/j de Spiramycine par voie orale pendant 14 jours.

En fait, cette association donne des résultats inférieurs à l'emploi de 400 mg/kg/j de Triméthoprine-Sulfaméthoxazole seul : il y a bien respectivement 100 % de survie à 25 jours contre 91,7 %, mais aussi 16,6 % de guérison parasitologique contre 25 % . Il est vrai que le petit nombre d'animaux utilisés dans ces expérimentations n'autorise aucune conclusion définitive.

CHAPITRE III

L ' ASSOCIATION SULFADOXINE - PYRIMETHAMINE

L'effet potentialisateur des sulfamides et de la Pyriméthamine est bien connu depuis plus de 20 ans (EYLES D.E. et COLEMAN N. en 1953) (24 - 26). Il a été mis à profit dans le traitement de diverses affections parasitaires et parmi elles, deux affections à protozoaires : le paludisme et la toxoplas-mose. Le mécanisme d'action de ces deux composés repose sur le blocage séquen-tiel, successivement par les sulfamides puis par la Pyriméthamine, de la chaî-ne métabolique conduisant à la biosynthèse de l'acide folinique.

Or, depuis quelques années, nous disposons dans le commerce d'une as-sociation : Sulfadoxine (sulfamide à très longue durée d'action) - Pyriméthamine (dérivé de la diamino-pyrimidine) dont la principale indication thérapeutique est le paludisme et en particulier les formes à *Plasmodium falciparum* résistant aux amino-4-quinoléines (60).

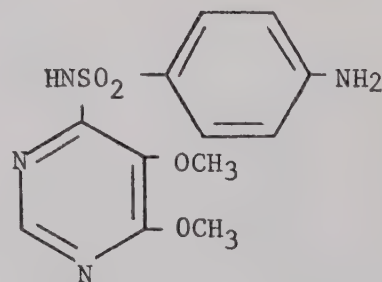
Il nous a donc semblé intéressant de tester l'efficacité de cette as-sociation dans la toxoplas-mose expérimentale chez la souris et d'envisager ses applications humaines possibles.

a) Chimie.

L'association *Sulfadoxine-Pyriméthamine* est commercialisée sous le nom de *FANSIDAR* *, les deux produits étant associés dans la proportion de 20/1, c'est-à-dire qu'il y a 20 fois plus de Sulfadoxine que de Pyriméthamine.

- La *Sulfadoxine* (FANASIL) (44).

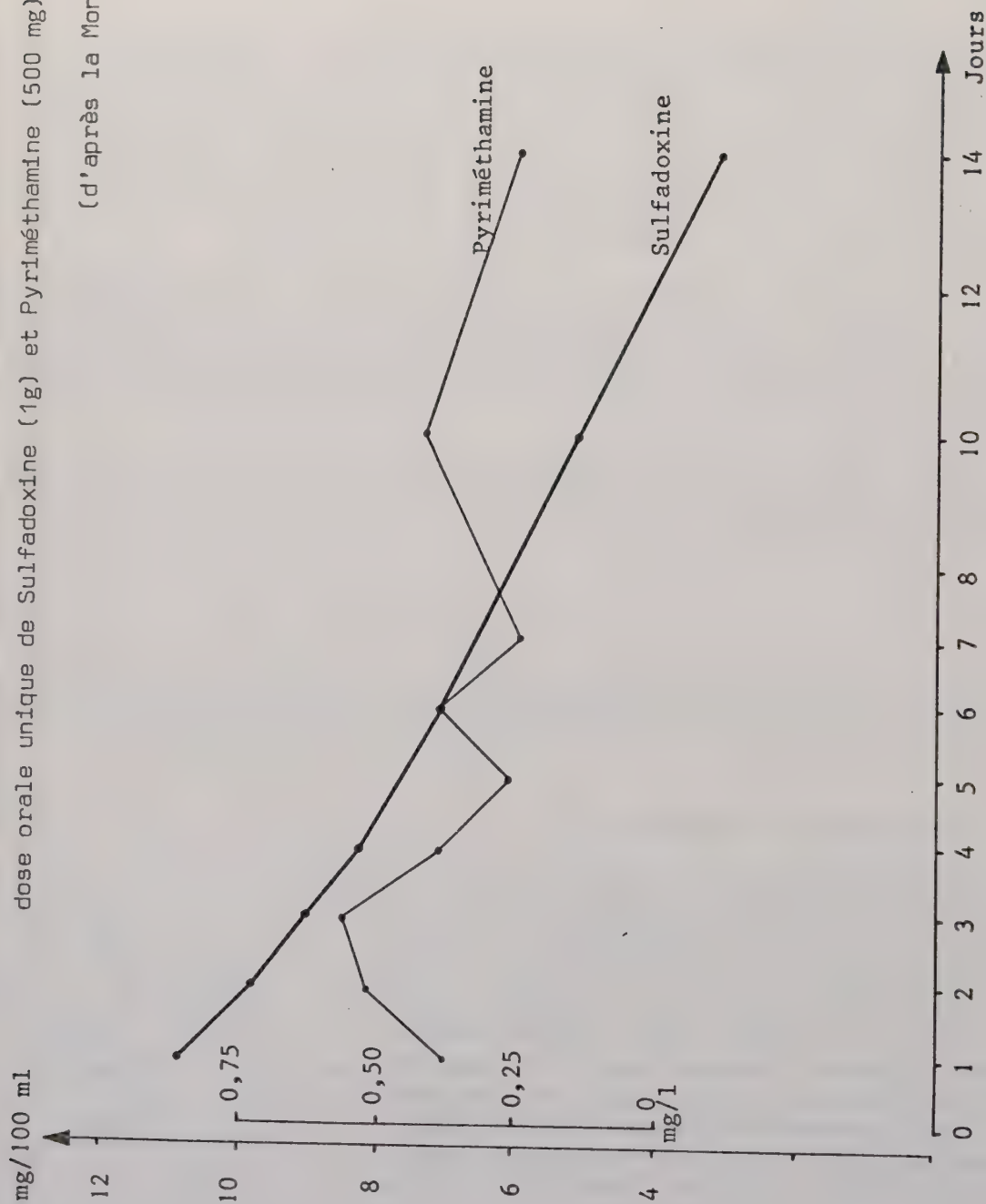
C'est une diméthoxy-5,6 sulfanilamido-4 pyrimidine. Elle a été synthétisée par BRETSCHNEIDER et coll. en 1960. C'est un sulfamide à très longue durée d'action (temps de demi-élimination de 100 à 200 heures environ) efficace à faibles doses. Une prise unique de 1 g de Sulfadoxine permet de maintenir dans l'organisme des concentrations efficaces pendant plus d'une semaine chez l'homme (60). La persistance d'une dose efficace dans le sang que l'on s'accorde en général "être la moitié du taux maximal atteint" varie de 7 à 15 jours avec tous les intermédiaires possibles (LENG-LEVY J.) (44).



* *FANSIDAR* (ROCHE S.A.).

A - Concentration plasmatique moyenne après administration d'une dose orale unique de Sulfadoxine (1g) et Pyriméthamine (500 mg).

(d'après la Monographie "FANSIDAR" ROCHE)

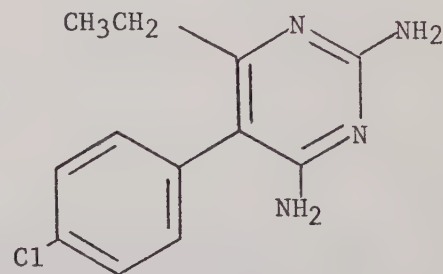


Après l'administration orale de 2 g de Sulfadoxine, on obtient au bout de 2 à 4 heures déjà une concentration plasmatique moyenne de 18-20 mg/100 ml. Au bout d'une semaine, elle demeure au-dessus de 8 mg pour 100 ml, c'est-à-dire que l'activité thérapeutique persiste. Un traitement prolongé à la Sulfadoxine entraîne, dans le plasma, après quelques semaines, un équilibre de saturation qui se traduit par un plateau stable dans la courbe de concentration plasmatique. Bien que la Sulfadoxine ne soit éliminée de l'organisme que très lentement, il ne se produit pas d'accumulation si les doses recommandées sont respectées. L'effet ultra-retard de ce sulfamide n'est pas dû, comme pour d'autres médicaments, à une résorption lente, mais essentiellement à son mode d'élimination rénale. En outre, la métabolisation de la Sulfadoxine est minime : 5 % environ du sulfamide total se retrouvent sous forme acétylée en N4 et 2 à 3 % sous forme gluco-conjuguée. Donc 92 à 93 % de ce sulfamide restent inchangés, c'est-à-dire thérapeutiquement actifs (60).

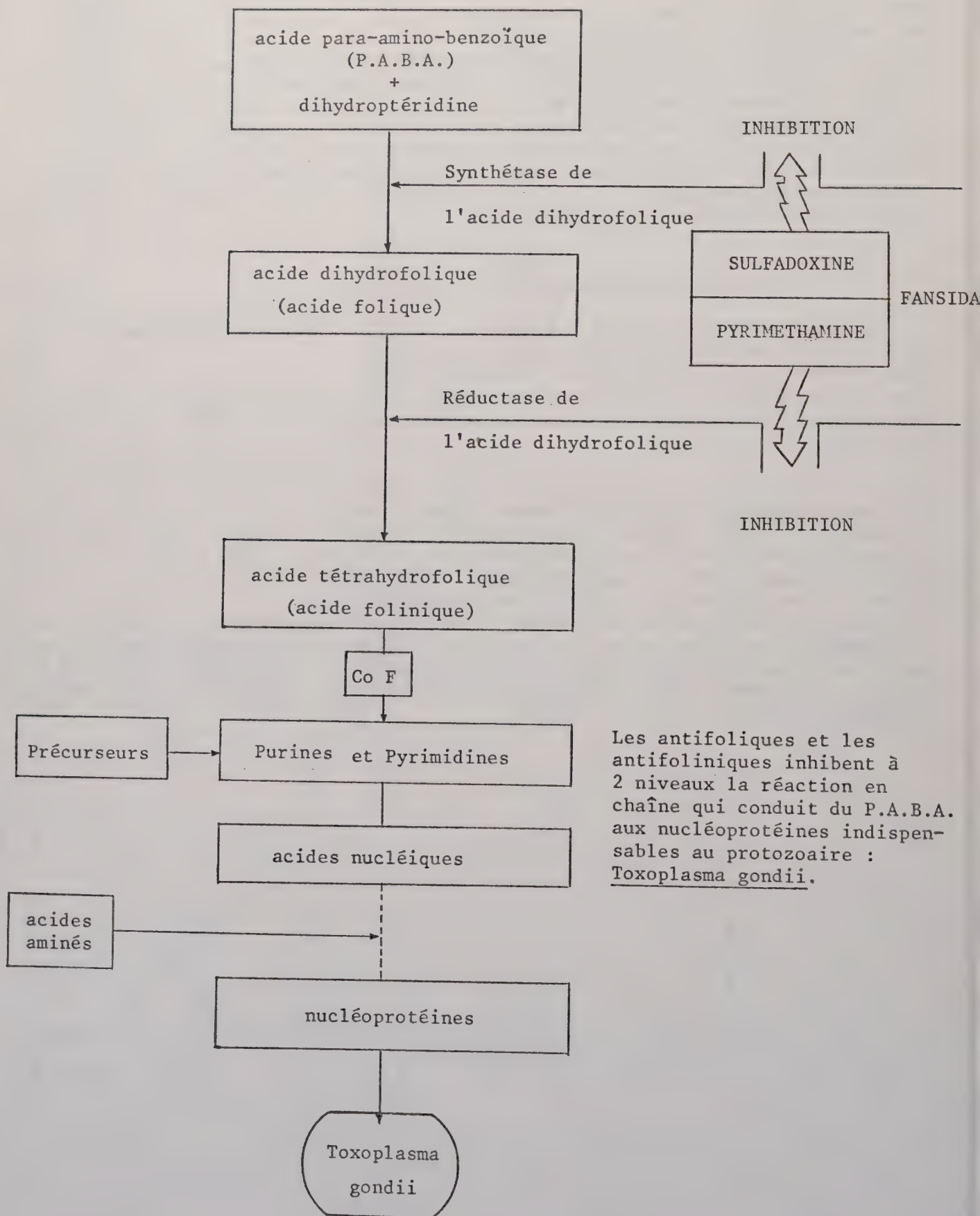
- La *Pyriméthamine* (DARAPRIM ou MALOCIDE)

C'est une diamino-2,4 (chloro-4 phényl) -5 éthyl -6 pyrimidine. Elle a été synthétisée par RUSSEL et HITCHINGS en 1951 et fait partie du groupe des substances entravant la biosynthèse de l'acide folinique chez les parasites. C'est un inhibiteur de la réductase de l'acide dihydrofolique.

La durée d'action ultra prolongée (temps de demi-élimination de 96 à 192 heures) permet donc de maintenir dans l'organisme des concentrations efficaces. Ainsi, après l'administration orale de 50 mg de Pyriméthamine, on peut encore identifier sa présence dans l'urine au bout de 14 jours. Cela permet donc de conclure que, de tous les sulfamides, c'est la sulfadoxine qui, du point de vue du temps de demi-élimination, se rapproche le plus de la Pyriméthamine. On arrive ainsi à maintenir des concentrations plasmatiques relativement stables et à exercer pleinement l'effet synergique de l'association pendant une durée satisfaisante (60).



B - Schéma du mécanisme d'action



b) Mode d'action.

Le mode d'action de cette association repose sur la potentialisation de ses deux composants, obtenue par blocage séquentiel de deux enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'acide folinique chez le parasite (voir schéma page suivante), acide folinique dont il a un besoin vital lorsqu'il est en phase de division cellulaire (période évolutive de la toxoplasme).

- *La Sulfadoxine* inhibe la synthèse de l'acide dihydrofolique : les sulfamides (comme les sulfones d'ailleurs) sont antifoliques par compétition avec l'acide para-amino-benzoïque (60).

- *La Pyriméthamine* bloque la réductase de l'acide dihydrofolique : les pyrimidines sont antifoliques par compétition avec l'acide folique (27).

Cette synergie médicamenteuse permet de réduire la posologie des deux composants dans une telle association. L'effet obtenu dépasse de beaucoup celui produit par chacun des composants utilisé seul, même à des doses bien plus fortes. Par définition, il est supérieur à celui résultant de la simple addition des effets des deux produits. Comme nous l'avons déjà dit sous une autre forme, cette potentialisation est due au fait que les deux drogues agissent en deux points différents de la même séquence métabolique. L'effet synergique de l'association Pyriméthamine-Sulfadiazine, qui fait référence, s'explique de la même façon.

Rappelons ici que chez l'homme, dans le traitement de la toxoplasme, l'administration d'acide folinique prévient les accidents thérapeutiques de la Pyriméthamine, sans réduire son efficacité anti-parasitaire (53). Donner simultanément une drogue et son antagonisme peut sembler paradoxal, mais dans le cas présent, la chose est possible grâce à la différence qui existe dans le métabolisme de l'acide folique chez l'homme et chez le toxoplasme.

L'homme ne peut synthétiser l'acide folique mais il est capable d'assimiler un apport exogène d'acide folique ou d'acide folinique. Ce dernier, se trouvant en aval de la dihydrofolate réductase bloquée par la Pyriméthamine, peut fournir le coenzyme F. nécessaire à la synthèse des acides nucléiques. Ainsi, chez l'homme, l'adjonction d'acide folinique compense les effets antifoliques de la Pyriméthamine.

A l'opposé, le toxoplasme est capable de synthétiser l'acide folique mais n'est pas équipé pour assimiler un apport exogène de folates. Il subit donc les effets de la Pyriméthamine et reste indifférent à l'adjonction d'acide folinique.

c) Etude expérimentale.

L'étude de l'efficacité des sulfamides-retards dans la toxoplasme a déjà fait l'objet de nombreux travaux.

L'étude expérimentale concernant l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine a été essentiellement réalisée dans le paludisme.

d) Présentation, posologie et mode d'administration.

L'association Sulfadoxine-Pyriméthamine peut être administrée par voie orale ou injectable.

- En ce qui concerne la voie injectable, très utilisée dans le paludisme pour les accès pernicioeux, on dispose d'ampoules de 2 ml qui sont dosées à 200 mg de Sulfadoxine et 10 mg de Pyriméthamine/ml (proportion 20/1). La posologie est alors de 2 ampoules (800 mg + 40 mg) que l'on injecte par voie intramusculaire ou dans des perfusions lors de cas graves. La voie intra-veineuse directe est contre-indiquée (60).

- On dispose aussi de comprimés dosés à 500 mg de Sulfadoxine et 25 mg de Pyriméthamine. Pour le paludisme, la dose unique est de 3 comprimés en une seule prise. Cette dose unique suffit à assurer une efficacité clinique et parasitologique maintenue environ 15 jours chez les sujets non immuns et 28 jours chez les semi-immuns.

e) Utilisation de l'association Sulfadoxine - Pyriméthamine (en dehors de la toxoplasmose).

1) *Le paludisme.*

L'association Sulfadoxine-Pyriméthamine est indiquée dans tous les accès palustres et pour le traitement de tous les symptômes dus à :

- Plasmodium falciparum
- Plasmodium vivax
- Plasmodium malariae

Depuis 1964, des dizaines de milliers de cas de paludisme ont été traités au moyen de l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine et ont fait l'objet de publications. Tous les auteurs constatent que cette association fait disparaître rapidement les parasites asexués et guérit les symptômes du paludisme ; même dans les cas initialement résistants à la Pyriméthamine ou à la Chloroquine, le succès de cette association est remarquable (60).

2) *La lèpre.*

Depuis quelques années, l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine est utilisée dans le traitement de la lèpre dans la région Rhône-Alpes et uniquement en France pour l'instant (J. COUDERT) (49). Les résultats, tant cliniques que bactériologiques, sont bons que ce soit sur les formes lépromateuses ou sur les formes tuberculoïdes : ils seraient même plus rapides qu'avec les autres sulfamides à action ultra prolongée. Cependant, cette association est à utiliser en cure courte, inférieure à 2 ans, pour éviter les risques d'intolérance et d'adaptation.

3) *Mycobacterium ulcerans.*

PHILLIPS et STANFORD (56) utilisèrent avec succès cette association pour traiter des lésions expérimentales dues au *Mycobacterium ulcerans*. Ce germe est très proche du bacille de HANSEN et les résultats obtenus sont très intéressants.

Ces auteurs ont en effet inoculé le germe au niveau du coussinet placentaire de la souris - il se développe bien - Ils ont alors essayé différentes substances et parmi elles figure l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine qui a permis d'obtenir un arrêt de la multiplication.

4) *Pneumopathies à Pneumocystis carinii.*

L'association Sulfadoxine-Pyriméthamine a été essayée dans différents cas de pneumopathies à Pneumocystis carinii, notamment à Paris, dans le Service du Pr. MILLIEZ (par le Pr. IDATTE).

En prévention, cette association a été proposée :

- par POST en 1971 (57) dans un orphelinat de CHIRAZ (Iran) où il a vu la morbidité et la mortalité par Pneumocystis carinii s'abaisser.
- par J. TRAEGER et Melle M. MOJON (LYON) (20) récemment et avec succès chez les greffés du rein.

f) Tolérance et contre-indications.

Paludisme.

Les effets secondaires relevés par les cliniciens sont étonnamment discrets et cela bien que certains expérimentateurs aient utilisé parfois des doses excessives. Même chez des sujets génétiquement prédisposés aux accidents hémolytiques du fait d'une déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, le FANSIDAR est remarquablement bien toléré.

Les quelques rares cas d'effets secondaires observés ont été :

- chez l'adulte : pesanteur gastrique, urticaire, réaction asthmatiforme ;
- chez l'enfant : pesanteur gastrique, lassitude.

Sur le plan local, les injections intra-musculaires sont bien tolérées.

On ne connaît que deux contre-indications :

- la grossesse : par mesure de prudence, le FANSIDAR ne sera pas administré en cas de grossesse à moins que la gravité du tableau clinique n'autorise la prise d'un risque calculé (60).

De même, on s'abstiendra de prescrire ce produit aux prématurés et aux nouveau-nés pendant les 4 premières semaines de la vie à cause de l'immaturité des systèmes enzymatiques (60).

- l'intolérance préalable aux sulfamides.

Lèpre.

Dans le traitement de la lèpre (Thèse J.P. MENU) (49), la posologie est de 3 comprimés/semaine, ce qui représente une dose de 1.500 mg de Sulfadoxine et 75 mg de Pyriméthamine. La durée du traitement varie entre quelques

jours et plus de 2 ans ! La tolérance du produit a été excellente sur l'ensemble des malades. Cependant, cette association Sulfadoxine-Pyriméthamine s'avère très réactogène, bien que les poussées réactionnelles observées soient facilement jugulables par le traitement antiréactionnel classique et que l'on puisse en général maintenir cette thérapeutique sulfamidée.

Pneumopathies à Pneumocystis carinii.

- Travaux de POST (57) : 66 enfants exposés à cette maladie reçoivent une dose bi-mensuelle de 40 mg/kg/poids, ce qui entraîne l'arrêt de la maladie si le traitement est poursuivi du 2ème au 7ème mois de la vie : aucun effet secondaire fâcheux n'a été signalé.

- Chez les greffés du rein (20) : la prophylaxie se fait avec une posologie de 1 comprimé/20 kg/semaine ; le traitement n'exigerait pas de dose plus élevée mais sa durée est illimitée. Le produit est bien supporté depuis qu'on le donne.

ooo

CHAPITRE IV

TRAVAUX PERSONNELS
-----I - Matériels et méthodes.A/ *Matériels.*1 - Souris.

Notre choix s'est porté sur la souris blanche parce que la toxoplasmose expérimentale de cet animal est la plus étudiée. On connaît actuellement avec une précision suffisante le pouvoir pathogène de Toxoplasma gondii vis-à-vis de la souris blanche et l'évolution de cette maladie qui est toujours mortelle chez cet animal avec une souche virulente.

a) race

L'expérimentation a été faite sur des souris de souche SWISS provenant de l'élevage "les Oncins" (Société IFFA-CREDO).

b) répartition

Pour chaque essai qui correspond à une posologie donnée, les animaux sont divisés en trois lots :

- le premier lot comprend les souris simplement inoculées et servira de témoin (I) de la virulence de la souche inoculée.
- le deuxième lot comprend les souris inoculées et traitées (I + T).
- le troisième lot comprend les souris traitées de la même façon que le deuxième lot mais non inoculées (T). Ce lot permettra de juger de la toxicité éventuelle du produit expérimenté.

2 - Le toxoplasme.

Il s'agit de la souche RH SABIN entretenue au laboratoire sur des souris blanches avec deux repiquages par semaine par voie intrapéritonéale.

B/ *Inoculation.*

L'infection expérimentale est réalisée par l'inoculation par voie intrapéritonéale de 500 toxoplasmes par souris. L'inoculum provient de l'ascite de souris infestée diluée dans 0,5 ml de sérum physiologique et le comptage des toxoplasmes se fait à la cellule de Thoma.

C/ Traitement.

Le produit expérimenté est le FANSIDAR, association de SULFADOXINE et de PYRIMETHAMINE, dans la proportion de 20/1.

- mode d'administration

La voie injectable a seule été utilisée pour des raisons de précision : le produit expérimenté est administré par voie sous-cutanée au niveau de la face dorsale du cou (nuque).

L'association Sulfadoxine-Pyriméthamine est conditionnée en ampoules de 2 ml contenant 210 mg/ml de substance active que l'on dilue plus ou moins au sérum physiologique selon la posologie retenue ; cette dilution se faisant en gardant la dose injectable toujours sous le même volume de 0,5 ml.

- durée du traitement

Cette durée, variable selon la posologie utilisée, (de 0,35 mg/kg/j à 350 mg/kg/j) a été de :

- 4 jours de suite = 4 injections
- 14 jours de suite = 14 injections
- 14 jours, 1 jour sur 2 = 7 injections
- 14 jours, 1 jour sur 3 = 5 injections,

afin de différencier dans l'efficacité ce qui revenait à la dose totale et au mode d'application.

Le traitement commence immédiatement après l'inoculation sauf pour un essai où il ne commence que 72 heures après : les souris sont alors réellement malades, ce qui nous rapproche des conditions de la pathologie humaine.

D/ Observation et surveillance.

1 - Observation.

La période d'observation est de 28 jours pour tous les essais, c'est-à-dire qu'elle se poursuit 14 jours après la fin du traitement le plus long.

2 - Surveillance parasitologique.

a) Présence des toxoplasmes

Ceux-ci sont recherchés dans l'ascite de chaque souris décédée ; l'observation est faite au microscope optique avec oculaire 40.

Selon la richesse en toxoplasmes, les résultats sont exprimés par :

- + jusqu'à 5 toxoplasmes par champ
- ++ de 5 à 20 toxoplasmes par champ
- +++ au-dessus de 20 toxoplasmes par champ.

b) Les subpassages

Ils sont pratiqués systématiquement à la fin de la période d'observation. Les souris survivantes sont sacrifiées, le sang de chaque souris est recueilli : il servira à la sérologie.

Par ailleurs, le cerveau de chaque souris sacrifiée est broyé dans 1 ml de sérum physiologique et 0,5 ml de ce liquide est injecté à une souris saine par voie intra-péritonéale : c'est le subpassage ou subinoculation. Chaque souris subinoculée est marquée à l'encre de telle façon que l'on puisse reconnaître les lignées de subpassages.

c) Surveillance après les subpassages

Au minimum 10 jours après les subpassages, une sérologie des souris subinoculées confirmera ou infirmera la guérison parasitologique tandis que dans l'intervalle, la recherche des toxoplasmes sur les souris décédées se fait comme précédemment.

Pour la plupart des essais, la surveillance clinique des animaux du subpassage se poursuit beaucoup plus longtemps (25 à 30 jours) : elle confirme les résultats de la sérologie. Pour les deux derniers essais (n° 18 et 19), la sérologie du 28ème jour a été identique à celle du 11ème jour.

Pour la bonne compréhension, définissons guérison clinique et guérison parasitologique :

- la guérison clinique correspond à toute souris survivante à la fin de la période d'observation fixée ici à 28 jours : c'est une guérison apparente.
- la guérison parasitologique correspond à toute souris dont la recherche de toxoplasmes à l'autopsie ou par subpassage est négative, et dont la sérologie au 29ème jour et celle du subpassage correspondant sont négatives : c'est la seule vraie guérison.

d) Sérologie

La méthode employée est celle de l'immunofluorescence indirecte telle qu'elle est décrite dans la Thèse d'Ambroise-Thomas en 1969 (2). Elle est suffisamment sensible pour être réalisée à partir de quantité de sérum minime (100 µl), ce qui - dans le cas de petits animaux comme la souris - est un avantage non négligeable.

- sérologie des souris traitées

A partir du sérum de ces souris, on réalise 7 dilutions croissantes : 1/20, 1/200, 1/400, 1/1000, 1/2000, 1/4000, 1/8000, à l'aide d'une pipette d'EPPENDORF.

Par ailleurs, l'antigène utilisé est un antigène toxoplasmique lyophilisé (BIO-MERIEUX) que l'on dilue dans 1 ml d'eau distillée. L'étalement antigénique s'effectue sur une lame à immunofluorescence : une goutte sur chacun des 7 cercles utilisés, sur lesquels s'effectue la réaction antigène-anticorps par adjonction d'une goutte des 7 dilutions réalisées ci-dessus.

Comme révélateur, on utilise un sérum fluorescent de lapin antiglobuline de souris fabriqué par l'Institut PASTEUR (lot 70.211) que l'on dilue au 1/80ème (si l'on travaille avec un colorant : le bleu EVANS, on peut se contenter d'une

dilution au 1/20ème) : une goutte suffit sur chaque étalement circulaire ; les lames sont mises à l'étuve 30' à 37° puis lavées et séchées. Enfin, l'étalement est recouvert d'une lamelle montée sur glycérine tamponnée à pH 7,2. L'examen se fait au microscope en lumière ultra-violette avec des filtres :

13 BG 12/6 mm - 23 BG 12/3 mm - 22 UG 1/1,5 mm.

Dans chaque série de sérums étudiés, deux sérums témoins sont ajoutés sur une lame à part :

un témoin positif dilué du 1/20ème au 1/8000ème : donc 7 étalements

un témoin négatif dilué au 1/20ème.

La lecture des résultats avec le système de filtres utilisés se fait ainsi :

- réaction négative : les toxoplasmes sont ternes
- réaction positive : les toxoplasmes apparaissent fluorescents jaune-vert.

- sérologie des souris subinoculées

La souris est immobilisée dans une boîte de contention, seule la queue en dépasse par une fente. "Avec des ciseaux", on sectionne cette queue à 2-3 mm de son extrémité et le sang est recueilli par capillarité dans un tube à hémocrite gradué à 25 µl. Ces 25 µl sont additionnés à 0,5 ml de sérum physiologique, ce qui donne une dilution au 1/20ème. Par ailleurs, la queue des souris est cauterisée au fer rouge.

La sérologie se fait comme précédemment par réaction antigène-anticorps sur lame à immunofluorescence et utilisation du conjugué fluorescent comme révélateur.

- sérologie sur souris saines

Une première sérologie est faite avant l'expérimentation du produit sur un lot de 10 souris saines. Elle est entièrement négative.

II - Protocoles et résultats.

1er et 2ème essais (1e 8 Octobre 1973).

A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris, injectés par voie intrapéritonéale.
- Traitement : /1/ 0,35 mg/kg/poids, 4 jours de suite.
/2/ 3,5 mg/kg/poids, 4 jours de suite.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition des lots :
 - Lot I : 10 souris inoculées et non traitées = témoins : I.
 - /1/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 0,35 mg/kg/poids = I + T.
 - /2/ Lot III : 10 souris inoculées et traitées à 3,5 mg/kg/poids = I + T.
 - Lot IV : 10 souris non inoculées traitées $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ à } 3,5 \text{ mg} \\ 5 \text{ à } 0,35 \text{ mg} \end{array} \right\}$ témoin de toxicité T.
- Solutions utilisées :

FANSIDAR 3,5 mg/kg/poids = 0,07 mg/souris de 20 g.

1 ampoule de 2 ml = 210 mg/ml de substances actives (200 mg de SULFADOXINE + 10 mg de PYRIMETHAMINE)

1ère dilution 1/30ème = 7 mg/ml

et dilution de la solution à 7 mg/ml au 1/50ème = 0,14 mg/ml

inoculation à la souris 0,5 ml = 0,07 mg.

FANSIDAR 0,35 mg/kg/poids = 0,007 mg par souris de 20 g.

dilution de la solution 0,14 mg/ml au 1/10ème = 0,014 mg/ml et

traitement 0,5 ml = 0,007 mg.

B/ Résultats.

- Lot I - les 10 souris sont décédées au bout de 7 jours
- /1/ Lot II - les 10 souris sont décédées au bout de 7 jours
- /2/ Lot III - les 10 souris sont décédées au bout de 7 jours.
- Lot IV - pas de réaction de toxicité : les souris sont en bon état.

C/ Conclusion.

Doses nettement insuffisantes pour le traitement de la toxoplasmose expérimentale.

3ème essai (1er Décembre 1973)*A/ Protocole*

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris, injectés par voie I.P.
- Traitement : /3/ 35 mg/kg/poids, 4 jours de suite.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 10 souris inoculées et non traitées = témoins I
 - /3/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 35 mg/kg (I + T)
 - Lot III : 2 souris non inoculées, traitées à 35 mg/kg (T).
- Solution utilisée :

FANSIDAR : 35 mg/kg/poids : 0,7 mg par souris de 20 g.

1ère dilution de l'ampoule au 1/30ème = 7 mg/ml

2ème dilution : solution 7 mg/ml au 1/5ème : 1,4 mg/ml

et traitement 0,5 ml = 0,7 mg.

B/ Résultats

- Lot I : les 10 souris sont décédées au bout de 8 jours
- /3/ Lot II : les 10 souris sont également décédées au bout de 8 jours
- Lot III : pas de réaction de toxicité . Les souris sont en bon état.

C/ Conclusion

Dose encore insuffisante pour le traitement de la toxoplasmose expérimentale.

4ème et 5ème essais (1er Octobre 1974)

A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris, voie intrapéritonéale.
- Traitement : /4/ 35 mg/kg/poids, 14 jours de suite
/5/ 350 mg/kg/poids, 14 jours de suite également.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 Lot I : 10 souris inoculées et non traitées : témoins I
/4/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 35 mg/kg/poids = I + T
/5/ Lot III : 10 souris inoculées et traitées à 350 mg/kg/poids = I + T
 Lot IV : 10 souris non inoculées et traitées $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ à } 35 \text{ mg/kg/poids} \\ 5 \text{ à } 350 \text{ mg/kg/poids} \end{array} \right.$
 (Témoins de toxicité T)

- Solutions utilisées

FANSIDAR 35 mg/kg/poids = 0,7 mg par souris de 20 g
 1ère dilution de l'ampoule au 1/30ème = 7 mg/ml
 2ème dilution : solution à 7 mg/ml au 1/5ème = 1,4 mg/ml.
 traitement 0,5 ml = 0,7 mg.

FANSIDAR 350 mg/kg/poids = 7 mg par souris de 20 g
 dilution au 1/15ème de la solution de FANSIDAR provenant de l'ampoule = 14 mg/ml.
 traitement 0,5 ml = 7 mg.

B/ Résultats

- Lot I : les 10 souris témoins sont décédées au bout de 8 jours.
- /4/ Lot II : ascite en quantité assez importante au bout de 8 jours puis résorption dans les 2 jours qui suivent et les souris sont apparemment en bon état au 14ème jour.
 $\left. \begin{array}{l} 1 \text{ souris décédée au 19ème jour} \rightarrow \text{tox} \text{+++} \\ 1 \text{ souris décédée au 21ème jour} \rightarrow \text{tox} \text{+++} \\ 3 \text{ souris décédées au 22ème jour} \rightarrow \text{tox} \text{+++} \end{array} \right\} \text{ en partie lysés}$
- . au 29ème jour : fin de la période d'observation (29 Octobre 1974)
 5 souris survivantes : guérison clinique = 50 %
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 1 souris décédée au 8ème jour : toxo +++
 3 souris décédées au 9ème jour : toxo +++
- . sérologie des subpassages : le 29 Novembre 1974, après 31 jours
 1 seule souris survivante : guérison parasitologique = 0%.
 (sérologie = 1/200).
- /5/ Lot III : les souris sont en bon état le 14 Octobre 1974 après 14 jours de traitement.
 . au 29ème jour : fin de la période d'observation (29 Octobre 1974)
 les 10 souris sont vivantes : guérison clinique = 100 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 . sérologie des subpassages : le 29 Novembre 1974 après 31 jours
 toutes les souris sont vivantes et leurs sérologies négatives (voir tableau) - guérison parasitologique = 100 %.
- Lot IV : pas de réaction de toxicité à cette dose massive pour 5 d'entre elles (350 mg/kg/poids pendant 14 jours = 4900 mg/kg/poids).
 le produit est bien supporté, pas d'induration au point d'injection.

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris

/4/ 35 mg/kg/poids x 14 j. lères sérologies au 29ème j.	/5/ 350 mg/kg/poids x 14 j. lères sérologies au 29ème j.
I = 1/1.000 II = 1/4.000 III = 1/2.000 IV = 1/2.000 V = 1/1.000 VI = DCD au 19ème jour VII = DCD au 21ème jour VIII = DCD au 22ème jour IX = DCD au 22ème jour X = DCD au 22ème jour Sérologies des subpassages (29 Nov. 74) après 31 j. I = DCD au 9ème jour II = DCD au 8ème jour III = DCD au 9ème jour IV = DCD au 9ème jour V = 1/200 La seule souris survivante n'est pas stérilisée donc guérison parasitologique = 0 % .	5 souris vivantes sur 10 guérison clinique = 50 % toxotox + toxotox + toxotox + toxotox + toxotox + guérison clinique 100 %
I = 1/20 II = 1/20 III = 0 IV = 0 V = 1/20 VI = 1/20 VII = 1/200 VIII = 1/200 IX = 1/200 X = 1/200 Sérologies des subpassages (29 Nov. 74) après 31 j. I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 IX = 0 X = 0 guérison parasitologique = 100 %	

6ème essai (13 Janvier 1975)A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris voie intrapéritonéale.
- Traitement : /6/ 350 mg/kg/poids, 4 jours de suite.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 10 souris inoculées non traitées : témoins I
 - /6/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 350 mg/kg/poids (I + T)
 - Lot III : 5 souris non inoculées, traitées à 350 mg/kg/poids (témoins de toxicité T).
- Solution utilisée :
 - FANSIDAR 350 mg/kg/poids = 7 mg par souris de 20 g
 - dilution au 1/15ème de la solution de FANSIDAR = 14 mg/ml
 - et traitement 0,5 ml = 7 mg.

B/ Résultats

- Lot I : les 10 souris sont décédées au bout de 9 jours.
- /6/ Lot II : les souris se portent bien le 27 Janvier 1975 après 4 jours de traitement et 14 jours de surveillance.
 - . au 29ème jour : fin de la période de surveillance
 - les 10 souris sont vivantes : guérison clinique = 100 %
 - subpassage du cerveau (le 10 Février 1975) et sérologie (voir tableau) : les souris des subpassages ont une activité normale le 21 Février 1975.
 - . sérologie des subpassages le 26 Février 1975, après 16 jours :
 - il n'y a eu aucun décès, toutes les sérologies sont négatives : guérison parasitologique = 100 % .
- Lot III : pas de toxicité - les souris sont en bon état : produit bien supporté localement.

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris

/67 lères sérologies au 29ème j - 350 mg/kg/poids x 4j	Sérologies des subpassages après 16 jours
I = 1/20 II = 0 III = 1/20 IV = 0 V = 1/20 VI = 1/20 VII = 1/200 VIII = 1/20 IX = 0 X = 1/20	I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 IX = 0 X = 0
Aucun décès : guérison clinique = 100 %	Aucun décès : guérison parasitologique = 100 % contrôle clinique le 12 Mars 1975 (30 j. après les subpassages) = les souris sont en parfait état.

7ème et 8ème essais (10 Février 1975).

A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris - voie intrapéritonéale.

- Traitement : /7/ 175 mg/kg/poids, 4 jours de suite
/8/ 175 mg/kg/poids, 14 jours de suite.

- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.

- Répartition en lots :

Lot I : 10 souris inoculées non traitées : témoins I

/7/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 175 mg/kg/poids pendant 4 jours (I + T).

/8/ Lot III : 10 souris inoculées et traitées à 175 mg/kg/poids pendant 14 jours (I + T).

Lot IV : 10 souris non inoculées traitées { 5 à 175 mg pendant 4 jours,
 5 à 175 mg pendant 14 jours.

Témoins T.

- Solution utilisée

FANSIDAR : 175 mg/kg/poids = 3,5 mg par souris de 20 g

1 ampoule = 210 mg/ml de substances actives

dilution au 1/30ème = 7 mg/ml

et traitement 0,5 ml = 3,5 mg.

B/ Résultats

Lot I : les 10 souris témoins sont décédées au bout de 8 jours

/7/ Lot II : légère ascite pour quelques souris le 17 Février 1975 et le 24 Février 1975, certaines ont un vilain poil et l'oeil moins vif.
 Le 25 Février 1975, 2 souris sont décédées ; autopsie : ascite : toxo ++ ; cerveau : toxo +.
 subpassage de ce cerveau à une souris qui est décédée 4 jours plus tard : toxo +++

. au 29ème jour : fin de la période de surveillance

les autres souris se portent bien : guérison clinique = 80 %.
 subpassages du cerveau (le 10 Mars) et sérologie (voir tableau).

. sérologies des subpassages le 24 Mars après 14 jours : aucun décès - toutes ces sérologies sont négatives - guérison parasitologique = 80 % .

/8/ Lot III : quelques souris ont un peu d'ascite le 17 Février 1975. Elles ont une allure normale le 24 Février.

. au 29ème jour : fin de la période de surveillance

les 10 souris sont en bon état : guérison clinique = 100 %.
 subpassage du cerveau (le 10 Mars 1975) et sérologies (voir tableau).

. sérologies des subpassages (le 24 Mars 1975) après 14 jours : il n'y a eu aucun décès - toutes les sérologies sont négatives : guérison parasitologique : 100 %.

Lot IV : pas de toxicité - les souris sont en bon état.

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris

<u>77</u> lères sérologies au 29ème j - 175 mg/kg/poids x 4 j.	<u>87</u> lères sérologies au 29ème j - 175 mg/kg/poids x 14 j.
Lot II I = 1/1.000 II = 1/200 III = 1/200 IV = 1/200 V = 1/400 VI = 1/200 donc 8 souris vivantes sur 10 VII = 1/200 guérison clinique = 80 % VIII = 1/400 IX = DCD au 15ème jour toxo ++ X = DCD au 15ème jour toxo ++ Sérologies des subpassages après 14 jours I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0	Lot III I = 1/400 II = 1/200 III = 1/20 IV = 1/200 V = 1/20 VI = 1/20 VII = 1/20 VIII = 1/20 Les 10 souris sont vivantes IX = 1/20 guérison clinique = 100 % X = 1/20 Sérologies des subpassages après 14 jours I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 IX = 0 X = 0
donc 8 souris survivantes sur 10 guérison parasitologique = 80 % Contrôle clinique le 9.4.1975 (30 jours)	Les 10 souris sont vivantes guérison parasitologique = 100 % Contrôle clinique le 9.4.1975 (30 jours)

9ème et 10ème essais (13 Mars 1975)A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris - voie intrapéritonéale.
- Traitement : /9/ 75 mg/kg/poids, 4 jours de suite
/10/ 75 mg/kg/poids, 14 jours de suite.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 10 souris inoculées non traitées : témoins I
 - /9/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 75 mg pendant 4 j. (I + T)
 - /10/ Lot III : 10 souris inoculées et traitées à 75 mg pendant 14 j. (I + T)
 - Lot IV : 4 souris non inoculées, traitées $\begin{cases} 2 \text{ à } 75 \text{ mg pendant } 4 \text{ j.} \\ 2 \text{ à } 75 \text{ mg pendant } 14 \text{ j.} \end{cases}$
 témoins T.
- Solution utilisée :
 - FANSIDAR 75 mg/kg/poids = 1,5 mg par souris de 20 g
 - 1 ampoule = 210 mg/ml de substances actives
 - dilution de la solution au 1/70ème (sérum physiologique) = 3 mg/ml
 - et traitement 0,5 ml = 1,5 mg.

B/ Résultats :

- Lot I : les 10 souris témoins sont décédées au bout de 8 jours.
- /9/ Lot II : Le 20 Mars, 2 souris sont en mauvais état
 Le 25 Mars, 2 souris sont décédées (au 13ème jour) toxo +++
 Le 26 Mars, 2 souris sont décédées (au 14ème jour) toxo +++
 Les autres souris se portent bien le 8 Avril.
 - . au 29ème jour (10 Avril) : fin de la période de surveillance
 Il n'y a pas eu de nouveaux décès : guérison clinique 60 %.
 subpassages du cerveau et sérologies (voir tableau).
 - . sérologies des subpassages (20 Avril) après 10 jours
 6 souris survivantes à sérologies négatives - guérison parasitologique : 60 %.
- /10/ Lot III : les 10 souris ont un comportement normal après 14 jours de traitement.
 - . au 29ème jour (10 Avril) : fin de la période de surveillance
 toujours pas de décès : guérison clinique : 100 %.
 subpassages du cerveau et sérologies (voir tableau)
 - . sérologies des subpassages (20 Avril) après 10 jours :
 aucun nouveau décès - toutes ces sérologies sont négatives :
 guérison parasitologique : 100 %.
- Lot IV : Pas de toxicité - pas de décès.

Sérologies I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris

/9/ lères sérologies au 29ème jour - 75 mg/kg/poids x 4j.	/10/ lères sérologies au 29ème jour -75 mg/kg/poids x 14j
I = 0 II = 1/400 III = 1/20 IV = 1/200 donc 6 souris vivantes sur 10 : V = 1/200 guérison clinique = 60 % VI = 1/20 VII = DCD au 13ème jour toxo +++ VIII = DCD au 13ème jour toxo +++ IX = DCD au 14ème jour toxo +++ X = DCD au 14ème jour toxo +++ Sérologies des subpassages après 10 jours I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 donc 6 souris vivantes sur 10 : guérison parasitologique = 60 %	I = 1/20 II = 1/20 III = 0 IV = 1/20 V = 0 VI = 1/20 VII = 1/20 les 10 souris sont vivantes : VIII = 0 guérison clinique = 100 % IX = 1/20 X = 1/20 Sérologies des subpassages après 10 jours I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 les 10 souris sont vivantes : IX = 0 guérison parasitologique = 100 % X = 0
Contrôle clinique le 5.5.75 (25 jours)	Contrôle clinique le 5.5.75 (25 jours)

11ème et 12ème essais (8 Avril 1975)A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris - voie intrapéritonéale.
- Traitement : /11/ 350 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 2).
/12/ 175 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 2).
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 10 souris inoculées et non traitées (témoins I)
 - /11/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 350 mg/kg/poids - 14 jours (1 jour sur 2) I + T.
 - /12/ Lot III : 10 souris inoculées et traitées à 175 mg/kg/poids - 14 jours (1 jour sur 2) I + T.
 - Lot IV : 4 souris non inoculées traitées $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ à } 350 \text{ mg} \\ 2 \text{ à } 175 \text{ mg} \end{array} \right\}$ témoins T.
- Solutions utilisées
 - FANSIDAR 350 mg/kg/poids = 7 mg par souris de 20 g
 dilution au 1/15ème de la solution de FANSIDAR contenant
 . 210 mg/ml de substances actives = 14 mg/ml.
 et traitement 0,5 ml = 7 mg.
 - FANSIDAR 175 mg/kg/poids = 3,5 mg par souris de 20 g
 dilution au 1/30ème = 7 mg/ml
 et traitement 0,5 ml = 3,5 mg.

B/ Résultats :

- Lot I : les 10 souris sont décédées au bout de 8 jours.
- /11/ Lot II : les souris se portent bien.
 - . au 29ème jour (6 Mai 1975) : fin de la période d'observation.
 aucun décès - guérison clinique : 100 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 Les souris de subpassages ont un comportement normal.
 - . sérologie des subpassages (16 Mai) après 10 jours
 les 10 souris sont vivantes, leurs sérologies sont négatives - guérison parasitologique : 100 %.
- /12/ Lot III : les souris se portent bien.
 - . au 29ème jour (6 Mai 1975) : fin de la période d'observation.
 aucun décès : guérison clinique : 100 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 - . sérologie des subpassages (16 Mai) après 10 jours
 les 10 souris des subpassages sont en bon état, leurs sérologies sont négatives ; guérison parasitologique : 100 %.
- Lot IV : pas de toxicité, Pas de décès.

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris

<u>/11/</u> lères sérologies au 29ème j. - 350 mg/kg/poids x14 j (1j/2)	<u>/12/</u> lères sérologies au 29ème j - 175 mg/kg/poids x14j (1j/2)
I = 0 II = 0 III = 1/20 IV = 1/20 V = 1/20 VI = 0 VII = 1/20 VIII = 0 les 10 souris sont vivantes : IX = 1/20 guérison clinique = 100 % X = 1/20 Sérologies des subpassages après 10 jours I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 les 10 souris sont vivantes : IX = 0 guérison parasitologique = 100 % X = 0 Contrôle clinique le 30.5.1975 (24 jours)	I = 1/20 II = 1/20 III = 1/20 IV = 1/20 V = 0 VI = 1/20 VII = 1/20 VIII = 0 les 10 souris sont vivantes : IX = 1/20 guérison clinique = 100 % X = 1/20 Sérologies des subpassages après 10 jours I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 les 10 souris sont vivantes : IX = 0 guérison parasitologique = 100 % X = 0 Contrôle clinique le 30.5.1975 (24 jours)

13ème essai (26 Mai 1975)

A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris - voie intrapéritonéale.
- Traitement : /13/ 75 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 2)
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 10 souris inoculées et non traitées (témoins I)
 - /13/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 75 mg/kg/poids (1 jour sur 2) I + T
 - Lot III : 2 souris non inoculées, traitées comme ci-dessus (témoins T).
- Solution utilisée :
 - FANSIDAR 75 mg/kg/poids = 1,5 mg par souris de 20 g.
 - dilution au 1/70ème de la solution de FANSIDAR (1 ampoule contenant 210 mg/ml de substances actives) = 3 mg/ml
 - et traitement : 0,5 ml = 1,5 mg.

B/ Résultats :

- Lot I : les 10 souris sont décédées au bout de 8 jours.
- /13/ Lot II : le 30 Mai (au 5ème jour), 5 souris ont une ascite importante - elle est plus légère chez les 5 autres.
 Le 1er Juin (7ème jour), quelques souris ont encore de l'ascite, les autres vont mieux.
 Le 17 Juin : 1 souris décédée : toxo +++ (24ème jour).
 . au 29ème jour (le 23 Juin) fin de la période d'observation.
 Il reste 9 souris : guérison clinique = 90 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 - Le 29 Juin : 3 souris décédées : toxo +++ (au 6ème jour après le subpassage).
 - Le 3 Juillet : 1 souris décédée : toxo +++ (au 10ème jour).
 . sérologies des subpassages (3 Juillet 1975) après 10 jours
 Pour 5 souris survivantes - ces sérologies sont négatives : guérison parasitologique = 50 % .
- Lot III : Pas de toxicité. Les souris sont en bon état.

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris	
lères sérologies au 29ème j - 75 mg/kg/p.x14 j. (1 j/2)	Sérologies des subpassages après 10 jours
I = 1/1.000	I = 0
II = 1/8.000	II = DCD au 6ème jour toxo +++
III = 1/400	III = DCD au 10ème jour toxo +++
IV = 1/4.000	IV = DCD au 6ème jour toxo +++
V = 1/200	V = 0
VI = 1/2.000	VI = DCD au 6ème jour toxo +++
VII = 1/200	VII = 0
VIII = 1/200	VIII = 0
IX = 1/200	IX = 0
X = DCD au 24ème jour toxo +++	
9 souris vivantes sur 10 : guérison clinique = 90 %	5 souris vivantes sur 10 : guérison parasitologique = 50 %

Contrôle clinique le 19.7.1975 (26 jours).

14ème essai (18 Août 1975)A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris - voie intrapéritonéale.

- Traitement : /14/ 125 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 2).

- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.

- Répartition en lots :

Lot I : 10 souris inoculées et non traitées (témoins I).

/14/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées à 125 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 2) I + T.

Lot III : 2 souris non inoculées et traitées comme ci-dessus (témoins T).

- Solution utilisée :

FANSIDAR 125 mg/kg/poids = 2,5 mg par souris de 20 g

dilution de la solution de FANSIDAR (1 ampoule = 210 mg/ml de substances actives) au 1/42ème = 5 mg/ml.

et traitement : 0,5 ml = 2,5 mg.

B/ Résultats :

Lot I : les 10 souris sont décédées au bout de 8 jours.

/14/ Lot II : le 23 Août 1975, légère ascite.

Le 29 Août 1975, les souris vont mieux.

Le 8 Septembre 1975, une souris est mal en point.

Le 12 Septembre 1975, la souris meurt : autopsie toxo +++ (au 25ème jour).

. au 29ème jour (le 15 Septembre) - fin de la période d'observation

Il reste 9 souris vivantes : guérison clinique = 90 %.

subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).

. sérologies des subpassages, le 25 Septembre, au 10ème jour

Il n'y a pas eu de nouveau décès : il reste donc 9 souris vivantes dont les sérologies sont négatives - guérison parasitologique = 90 %.

Lot III : Pas de toxicité - Les souris se portent bien.

Sérologies I.M.F. (conjugué PASTEUR) pour souris

lères sérologies au 29 ^{ème} j - 125 mg/kg/p.x14 j (1 j/2)	Sérologies des subpassages au 10 ^{ème} jour
I = 1/20 II = 1/20 III = 1/200 IV = 1/20 V = 1/200 VI = 1/20 VII = 1/200 VIII = 1/20 IX = 1/200 X = DCD au 25^{ème} jour toxo +++	I = 0 II = 0 III = 0 IV = 0 V = 0 VI = 0 VII = 0 VIII = 0 IX = 0
9 souris vivantes sur 10 : guérison clinique = 90 %	9 souris vivantes sur 10 : guérison parasitologique = 90 %

Contrôle clinique le 10.10.1975 (25 jours)



15ème essai (1er Septembre 1975)A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris - voie intrapéritonéale.

- Traitement : /15/ 125 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 3)

- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.

- Répartition en lots :

Lot I : 10 souris inoculées et non traitées (témoins I)

/15/ Lot II : 10 souris inoculées et traitées : 125 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 3) I + T

Lot III : 2 souris non inoculées et traitées comme ci-dessus (témoins T).

- Solution utilisée :

FANSIDAR 125 mg/kg/poids = 2,5 mg par souris de 20 g

dilution de la solution de FANSIDAR au 1/42ème (1 ampoule = 210 mg/ml de substances actives) = 5 mg/ml.

et traitement : 0,5 ml = 2,5 mg.

B/ Résultats :

Lot I : les 10 souris sont décédées au bout de 7 jours.

/15/ Lot II : Le 5 Septembre, légère ascite.

Le 8 Septembre, les souris vont mieux.

Le 24 Septembre, une souris décédée (au 24ème jour) toxo ++.

. au 29ème jour (le 29 Septembre) - fin de la période d'observation

Il reste 9 souris vivantes : guérison clinique = 90 %
subpassages du cerveau et sérologies (voir tableau).

Le 4 Octobre 1975, au 5ème jour, une souris décédée : toxo ++.

Le 6 Octobre 1975, au 7ème jour, une souris décédée : toxo ++.

. sérologies des subpassages, le 9 Octobre, au 10ème jour

Il ne reste plus que 7 souris vivantes sur 10 - leurs sérologies sont négatives : guérison parasitologique = 70 %.

Lot III : Pas de toxicité - les souris sont en bon état.

Sérologies I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris

157 lères sérologies au 29ème j -125 mg/kg/p.x14 j (1 j/3)		Sérologies des subpassages au 10ème jour
I = 1/20	I = 0	
II = 1/400	II = 0	
III = 1/8.000	III = DCD au 5ème jour	toxos ++
IV = 1/4.000	IV = DCD au 7ème jour	toxos ++
V = 1/200	V = 0	
VI = 1/200	VI = 0	
VII = 1/20	VII = 0	
VIII = 1/200	VIII = 0	
IX = 1/200	IX = 0	
X = DCD au 24ème jour		toxos ++
9 souris survivantes sur 10 : guérison clinique = 90 %	7 souris vivantes sur 10 : guérison parasitologique: 70%	

Contrôle clinique du 24.10.1975 (25 jours)

16ème et 17ème essais (25 Septembre 1975)

A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris, injectés par voie intrapéritonéale.
- Traitement : /16/ 175 mg/kg/poids - 14 jours (1 jour sur 2)
/17/ 350 mg/kg/poids - 4 jours de suite, 72 heures après inoculation.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 5 souris inoculées et non traitées (témoins I)
 - /16/ Lot II : 25 souris inoculées et traitées à 175 mg/kg/poids, 14 jours (1 jour sur 2) I + T
 - /17/ Lot III : 25 souris inoculées et traitées à 350 mg/kg/poids - 4 jours, (après 72 heures) I + T.
 - Lot IV : 4 souris non inoculées et traitées $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ à } 175 \text{ mg} \\ 2 \text{ à } 350 \text{ mg} \end{array} \right\}$ témoins de toxicité T.
- Solutions utilisées :
 - FANSIDAR 175 mg/kg/poids = 3,5 mg par souris de 20 g.
 dilution de la solution de FANSIDAR au 1/30ème = 7 mg/ml
 inoculation - traitement : 0,5 ml = 3,5 mg
 - FANSIDAR 350 mg/kg/poids = 7 mg par souris de 20 g.
 dilution de la solution de FANSIDAR au 1/15ème = 14 mg/ml
 inoculation - traitement : 0,5 ml = 7 mg

B/ Résultats :

- Lot I : les 5 souris sont décédées au bout de 8 jours.
- /16/ Lot II : les souris sont en bon état le 22 Octobre 1975.
 - . au 29ème jour (le 23 Octobre 1975) : fin de la période d'observation
 les souris se comportent normalement ; guérison clinique : 100 %.
 subpassages du cerveau et sérologies (voir tableau).
 - . sérologies des subpassages, le 3 Novembre 1975, après 11 jours
 Toutes les souris sont vivantes et leurs sérologies négatives ; guérison parasitologique : 100 %.
- /17/ Lot III : les souris ont le poil ébouriffé, le 3 Octobre 1975, avec un peu d'ascite.
 Le 6 Octobre, elles sont dans un état inquiétant.
 Le 16 Octobre, une souris décédée (donc au 22ème jour) : toxo +++.
 Le 20 Octobre, deux souris décédées (donc au 26ème jour) : toxo +++.
 Le 22 Octobre, une souris décédée (donc au 28ème jour) : toxo +++.
- . au 29ème jour (le 23 Octobre) : fin de la période d'observation
 Il reste 21 souris survivantes ; guérison clinique : 84 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 Le 29 Octobre, au 6ème jour, 1 souris décédée : toxo +++
 Le 30 Octobre, au 7ème jour, 1 souris décédée : toxo +++
 Le 31 Octobre, au 8ème jour, 3 souris décédées : toxo ++
 Le 3 Novembre, au 11ème jour, 8 souris décédées : toxo ++
- . sérologie des subpassages, le 3 Novembre 1975, après 11 jours
 Il ne reste plus que 8 souris survivantes sur 25 -
 guérison parasitologique : 32 %.
- Lot IV : Pas de toxicité : les souris se portent bien.

Sérologies I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris

Sérologies I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris		
167		
lères sérologies au 29ème j -175 mg/kg/p. 14 j (1 j /2)	Sérologies des subpassages après 11 jours	
I = 0	I = 0	XIV = 0
II = 1/20	II = 0	XV = 0
III = 1/20	III = 0	XVI = 0
IV = 1/20	IV = 0	XVII = 0
V = 1/20	V = 0	XVIII = 0
VI = 1/20	VI = 0	XIX = 0
VII = 1/20	VII = 0	XX = 0
VIII = 1/20	VIII = 0	XXI = 0
IX = 1/20	IX = 0	XXII = 0
X = 1/20	X = 0	XXIII = 0
XI = 0	XI = 0	XXIV = 0
XII = 1/20	XII = 0	XXV = 0
XIII = 1/20	XIII = 0	
Aucune souris décédée avant les subpassages : guérison clinique = 100 %.		
25 souris vivantes sur 25 ; aucun décès : guérison parasitologique : 100 %.		

Contrôle clinique le 17.11.1975 (25 jours)

Sérologie I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris

/17/ lères sérologies au 29ème jour - 350 mg/kg/poids - 4 jours de suite (après 72 h.)		Sérologies des subpassages après 11 jours	
I = 1/8.000	XIV = 1/20	I = DCD au 6ème jour tox + + +	XIV = 0
II = 1/2.000	XV = 1/200	II = DCD au 8ème jour tox + +	XV = DCD au 11ème jour tox + +
III = 1/400	XVI = 1/20	III = 0	XVI = 0
IV = 1/200	XVII = 1/200	IV = DCD au 11ème jour tox + +	XVII = 0
V = 1/2.000	XVIII = 1/400	V = DCD au 8ème jour tox + +	XVIII = DCD au 11ème jour tox + +
VI = 1/200	XIX = 1/2.000	VI = DCD au 11ème jour tox + +	XIX = DCD au 8ème jour tox + +
VII = 1/20	XX = 1/20	VII = 0	XX = 0
VIII = 1/20	XXI = 1/200	VIII = DCD au 11ème jour tox + +	XXI = DCD au 11ème jour tox + +
IX = 1/200	XXII = DCD au 22ème jour tox + + +	IX = DCD au 11ème jour tox + +	
X = 1/400	XXIII = DCD au 26ème jour tox + + +	X = 0	
XI = 1/4.000	XXIV = DCD au 26ème jour tox + + +	XI = DCD au 7ème jour tox + + +	
XII = 1/200	XXV = DCD au 28ème jour tox + + +	XII = DCD au 11ème jour tox + +	
XIII = 1/20		XIII = 0	
4 souris décédées sur 25 avant les subpassages: guérison clinique : 84 %.		13 souris décédées sur 21 survivantes : guérison parasitologique = 32 %. Ce pourcentage est exprimé par rapport au nombre de souris au début de l'expérience (25) Contrôle clinique le 17.11.1975 (25 jours).	

18ème et 19ème essais (24 Novembre 1975)

A/ Protocole

- Inoculation : 500 toxoplasmes par souris, injectés par voie intrapéritonéale.
- Traitement : /18/ 150 mg/kg/poids - 14 jours (1 jour sur 2)
/19/ 265 mg/kg/poids - 4 jours de suite.
- Surveillance : 28 jours jusqu'au subpassage.
- Répartition en lots :
 - Lot I : 5 souris inoculées et non traitées (témoins I)
 - /18/ Lot II : 25 souris inoculées et traitées à 150 mg/kg/poids - 14 jours (1 jour sur 2) : I + T
 - /19/ Lot III : 25 souris inoculées et traitées à 265 mg/kg/poids - 4 jours de suite : I + T.
 - Lot IV : 4 souris non inoculées et traitées $\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ à } 150 \text{ mg} \\ 2 \text{ à } 265 \text{ mg} \end{array} \right\}$ témoins de toxicité T.
- Solutions utilisées :
 - FANSIDAR 150 mg/kg/poids = 3 mg par souris de 20 g
 dilution de la solution de FANSIDAR au 1/35ème = 6 mg/ml
 traitement 0,5 ml = 3 mg
 - FANSIDAR 265 mg/kg/poids = 8,3 mg par souris de 20 g
 1ère dilution de la solution de FANSIDAR au 1/10ème = 21 mg/ml
 puis la dilution est ramenée à 16,5 mg/ml.
 traitement : 0,5 ml = 8,25 mg (au lieu de 8,30 mg).

B/ Résultats

- Lot I : les 5 souris sont décédées au bout de 8 jours.
- /18/ Lot II : les souris ont un comportement normal le 16 Décembre 1975.
 - . au 29ème jour (le 22 Décembre) : fin de la période d'observation
 les souris sont en bonne santé apparente - guérison clinique : 100 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 - . sérologie des subpassages, le 2 Janvier 1976 (après 11 jours)
 Toutes les souris sont vivantes et leurs sérologies négatives - guérison parasitologique : 100 %.
 Le 19 Janvier 1976 (après 28 jours) confirmation de la guérison parasitologique : les nouvelles sérologies sont toutes négatives.
- /19/ Lot III : Les souris se comportent normalement le 16 Décembre 1975.
 - . au 29ème jour (le 22 Décembre 1975) : fin de la période d'observation
 Les souris sont en bonne santé apparente - guérison clinique : 100 %.
 subpassage du cerveau et sérologies (voir tableau).
 - . sérologie des subpassages, le 2 Janvier 1976 (après 11 jours)
 Toutes les souris sont vivantes et leurs sérologies négatives - guérison parasitologique : 100 %.
 Le 19 Janvier 1976 (après 28 jours) confirmation de la guérison parasitologique : les nouvelles sérologies sont toutes négatives.
- Lot IV : Pas de toxicité - Les souris se portent bien.

Sérologie I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris

/18/ lères sérologies au 29ème jour 150 mg/kg/poids - 14 j. (1 j/2)		Sérologies des subpassages après 11 jours après 28 jours			
I = 1/20	XIV = 1/20	I = 0	XIV = 0	I = 0	XIV = 0
II = 0	XV = 1/20	II = 0	XV = 0	II = 0	XV = 0
III = 1/20	XVI = 0	III = 0	XVI = 0	III = 0	XVI = 0
IV = 1/20	XVII = 1/20	IV = 0	XVII = 0	IV = 0	XVII = 0
V = 0	XVIII = 0	V = 0	XVIII = 0	V = 0	XVIII = 0
VI = 1/20	XIX = 0	VI = 0	XIX = 0	VI = 0	XIX = 0
VII = 1/20	XX = 0	VII = 0	XX = 0	VII = 0	XX = 0
VIII = 0	XXI = 0	VIII = 0	XXI = 0	VIII = 0	XXI = 0
IX = 0	XXII = 1/20	IX = 0	XXII = 0	IX = 0	XXII = 0
X = 1/20	XXIII = 1/20	X = 0	XXIII = 0	X = 0	XXIII = 0
XI = 1/20	XXIV = 0	XI = 0	XXIV = 0	XI = 0	XXIV = 0
XII = 0	XXV = 0	XII = 0	XXV = 0	XII = 0	XXV = 0
XIII = 1/20		XIII = 0		XIII = 0	

Sérologies I.M.F. (Conjugué PASTEUR) pour souris

/19/ lères sérologies au 29ème jour 265 mg/kg/poids - 4 j. de suite		Sérologies des surpassages après 11 jours		après 28 jours
I = 1/20	XIV = 0	I = 0	XIV = 0	I = 0 XIV = 0
II = 1/20	XV = 1/20	II = 0	XV = 0	II = 0 XV = 0
III = 0	XVI = 0	II = 0	XVI = 0	III = 0 XVI = 0
IV = 1/20	XVII = 0	IV = 0	XVII = 0	IV = 0 XVII = 0
V = 0	XVIII = 0	V = 0	XVIII = 0	V = 0 XVIII = 0
VI = 0	XIX = 0	VI = 0	XIX = 0	VI = 0 XIX = 0
VII = 0	XX = 0	VII = 0	XX = 0	VII = 0 XX = 0
VIII = 0	XXI = 1/20	VIII = 0	XXI = 0	VIII = 0 XXI = 0
IX = 0	XXII = 0	IX = 0	XXII = 0	IX = 0 XXII = 0
X = 1/20	XXIII = 0	X = 0	XXIII = 0	X = 0 XXIII = 0
XI = 0	XXIV = 0	XI = 0	XXIV = 0	XI = 0 XXIV = 0
XII = 0	XXV = 1/20	XII = 0	XXV = 0	XII = 0 XXV = 0
XIII = 0		XIII = 0		XIII = 0

C - TABLEAU RECAPITULATIF DES ESSAIS PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

DOSES en mg/Kg/poids	Nb INJECTIONS	SOURIS Nb	INOCULEES ET NON TRAITEES-I	SOURIS Nb	NON INOCULEES ET TRAITEES=I	SOURIS Nb	INOCULEES ET TRAITEES I + I	0% G.CI. au 29e j.	0% G.PARASIT. (SUBPASSAGE)
/1/- 0,35mg X 4j.de suite	4	5	DCD 7e j.	5	pas de DC	10	DCD 7e j.	0%	0%
/2/- 3,5mg X 4j.de suite	4	5	DCD 7e j.	5	pas de DC	10	DCD 7e j.	0%	0%
/3/- 35mg X 4j. de suite	4	10	DCD 7e j.	2	pas de DC	10	DCD 8e j.	0%	0%
/4/- 35mg X 14j.de suite	14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	1 souris DCD 19e j. 1 souris DCD 21e j. 3 souris DCD 22e j. 1 souris DCD Sp 8e j. 3 souris DCD Sp 9e j.	50%	0% après 31j.
/5/- 350mg X 14j.de suite	14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 31j.
/6/- 350mg X 4j.de suite	4	10	DCD 9e j.	5	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 16j.
/7/- 175mg X 4j.de suite	4	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	2 souris DCD 15e j.	80%	80% après 14j.
/8/- 175mg X 14j.de suite	14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 14j.
/9/- 75mg X 4j.de suite	4	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	2 souris DCD 13e j. 2 souris DCD 14e j.	60%	60% après 10j.
/10/- 75mg X 14j.de suite	14	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 10j.
/11/- 350mg X 14j.(1j./2)	7	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 10j.
/12/- 175mg X 14j.(1j./2)	7	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 10j.

D - TABLEAU RECAPITULATIF DES ESSAIS PAR NOMBRE D'INJECTIONS

DOSES en mg/Kg/ poids	Nb INJECTIONS	SOURIS Nb	INOCULEES ET NON TRAITEES=I	SOURIS Nb	NON INOCULEES ET TRAITEES=I	SOURIS Nb	INOCULEES ET TRAITEES I + I	0% G.C1 au 29e j.	0% G.PARASIT. (SUBPASSAGE)
A. TRAITEMENT 4j.de suite									
/1/- 0,35 mg/Kg	4	5	DCD 7e j.	5	pas de DC	10	DCD 7e j.	0%	0%
/2/- 3,5 mg/Kg	4	5	DCD 7e j.	5	pas de DC	10	DCD 7e j.	0%	0%
/3/- 35 mg/Kg	4	10	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	DCD 8e j.	0%	0%
/9/- 75 mg/Kg	4	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	2 souris DCD 13e j. 2 souris DCD 14e j.	60%	60% après 10j.
/7/- 175 mg/Kg	4	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	2 souris DCD 15e j.	80%	80% après 14j.
/19/- 265 mg/Kg	4	3	DCD 8e j.	2	pas de DC	25	pas de souris DCD	100%	100% après 11j.
/6/- 350 mg/Kg	4	10	DCD 9e j.	5	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 10j.
B. TRAITEMENT 14j.de suite									
/4/- 35 mg/Kg	14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	1 souris DCD 19e j. 1 souris DCD 21e j. 3 souris DCD 22e j. 1 souris DCD Sp 8e j. 1 souris DCD Sp 9e j.	50%	0% après 31j.
/10/- 75 mg/Kg	14	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 10j.
/8/- 175 mg/Kg	14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 14j.
/5/- 350 mg/Kg	14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	pas de souris DCD	100%	100% après 31j.

E - TABLEAU RECAPITULATIF DES ESSAIS PAR DOSE TOTALE INJECTEE

DOSE TOTALE	INJECTEE EN	mg/Kg/poids	Nb INJECTIONS	SOURIS Nb	INOCULEES ET NON TRAITEES=I	SOURIS Nb	NON INOCULEES ET TRAITEES=I	SOURIS Nb	INOCULEES ET TRAITEES I + I	0% G.CI. au 29e j.	0% G.PARASIT. (SUBPASSAGE)
/1/ - 1,40 mg			4	5	DCD 7e j.	5	pas de DC	10	DCD 7e j.	0%	0%
/2/ - 14 mg			4	5	DCD 7e j.	5	pas de DC	10	DCD 7e j.	0%	0%
/3/ - 140 mg			4	10	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	DCD 8e j.	0%	0%
/9/ - 300 mg			4	5	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	2 souris DCD 13e j. 2 souris DCD 14e j.	60%	60% après 10j.
/4/ - 490 mg			14	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	1 souris DCD 19e j. 1 souris DCD 21e j. 3 souris DCD 22e j. 1 souris DCD Sp 8e j. 3 souris DCD Sp 9e j.	50%	0% après 31j.
/13/ - 525 mg			7	10	DCD 7e j.	2	pas de DC	10	1 souris DCD 24e j. 3 souris DCD Sp 6e j. 1 souris DCD Sp 10e j.	90%	50% après 10j.
/15/ - 625 mg			5	10	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	1 souris DCD 24e j. 1 souris DCD Sp 5e j. 1 souris DCD Sp 7e j.	90%	70% après 10j.
/7/ - 700 mg			4	5	DCD 8e j.	5	pas de DC	10	2 souris DCD 15e j.	80%	80% après 14j.
/14/ - 875 mg			7	10	DCD 8e j.	2	pas de DC	10	1 souris DCD 26e j.	90%	90% après 10j.

III - Commentaires des résultats.

1 - S'agissant de la virulence de la souche de toxoplasmes utilisée, l'expérimentation a montré que toutes les souris de nos lots témoins sont mortes au 7ème ou au 8ème jour, sauf celles d'un lot qui sont décédées au 9ème jour. Au total, 110 animaux ont été utilisés pour ce contrôle.

2 - Pour vérifier l'absence de toxicité du produit pouvant fausser les résultats, 59 souris saines ont été traitées aux différentes doses utilisées, dont :

5 souris à 175 mg/kg/jour pendant 14 jours consécutifs

5 souris à 350 mg/kg/jour pendant 14 jours consécutifs

soit des doses totales de 2,45 et 4,90 g/kg.

L'ensemble des animaux a très bien supporté cette association médicamenteuse sans aucune réaction générale ou locale apparente. La résorption du produit au point d'injection semble excellente puisque, malgré les 14 injections faites dans la même zone pour certains lots, nous n'avons observé ni induration, ni inflammation locale.

3 - Les résultats du traitement proprement dit, qui a porté sur 250 souris, ont été résumés dans les 5 tableaux suivants.

F - Traitements de 4 jours consécutifs.

	DOSE mg/kg/j.	Nb de souris traitées	Décès	souris survi- vantes au 29è j		SUBPASSAGES			GUERISONS parasito- logiques
				Nbre	G.M.R.T.	INDEM.	DECES	SEROL.	
<u>/1/</u>	0,35	10	10	0	/	/	/	/	0
<u>/2/</u>	3,50	10	10	0	/	/	/	/	0
<u>/3/</u>	35	10	10	0	/	/	/	/	0
<u>/9/</u>	75	10	2 au 18èj 2 au 14èj	6	44	6	0	NEG.	6
<u>/7/</u>	175	10	2 au 15èj	8	300	8	0	NEG.	8
<u>/19/</u>	265	25	0	25	2,4	0	0	NEG.	25 (100 %)
<u>/6/</u>	350	10	0	10	11	10	0	NEG.	10

Pour des traitements de 4 jours consécutifs; la posologie quotidienne minimale efficace est de 265 mg/kg, soit une dose totale de 1.060 mg/kg.

Le taux sérologique moyen (déterminé par le calcul de G.M.R.T.) trouvé chez les souris guéries parasitologiquement est faible (≤ 300).

N.B. La G.M.R.T. (geometrical mean reciprocical titer) = moyenne géométrique de l'inverse des titres d'anticorps. (WAUGH A.E.) (71).

Elle est obtenue par la formule $G.M.R.T. = \text{antilog } \Sigma f \log x/N$

f = nombre de sérum correspondant à un titre donné

x = titre de sérum

N = nombre total de sérums.

G - Traitements de 14 jours consécutifs.

	DOSE mg/kg/j.	Nb de souris traitées	Décès	souris survi- vantes au 29è j		SUBPASSAGES			GUERISONS parasito- logiques
				Nbre	G.M.R.T.	INDEM.	DECES	SEROL.	
/4/	35	10	1 au 19èj	5	1000	1		1/200	0
			1 au 21èj						
			3 au 22èj		1950		4		
/10/	75	10	0	10	8,2	10	0	NEG.	10 (100 %)
/8/	175	10	0	10	43	10	0	NEG.	10
/5/	350	10	0	10	28	10	0	NEG.	10

Pour les traitements plus longs, de 14 jours consécutifs, la posologie minimale efficace est de 75 mg/kg, soit une dose totale de 1050 mg/kg.

La G.M.R.T. des taux sérologiques trouvés chez les animaux non guéris du point de vue parasitologique est élevée (≥ 1000).

H - Traitements 1 jour sur 2 pendant 14 jours.

	DOSE mg/kg/j.	Nbre de souris traitées	Décès	souris survi- vantes au 29 ^e j		SUBPASSAGES			GUERISONS parasito- logiques
				Nbre	G.M.R.T.	INDEM.	DECES	SEROL.	
/13/	75	10	1 au 24 ^e j	9	265	5		NEG.	5
					1920		4		
/14/	125	10	1 au 25 ^e j	9	158	9	0	NEG.	9
/12/	175	10	0	10	11	10	0	NEG.	10
/11/	350	10	0	10	6,5	10	0	NEG.	10
/16/	175	25	0	25	11	25	0	NEG.	25
/18/	150	25	0	25	4,7	25	0	NEG.	25 (100 %)

Avec des traitements de 1 jour sur 2 pendant 14 jours, la meilleure posologie est de 150 mg/kg, soit une dose totale de 1.050 mg/kg.

Ici encore, on retrouve cette dissociation sérologique entre le groupe des animaux avec guérison clinique et celui des animaux avec guérison parasitologique.

I - Traitement 1 jour sur 3 pendant 14 jours.

/15/

DOSES mg/kg/j.	Nbre de souris traitées	Décès	souris survi- vantes au 29èj		SUBPASSAGES			GUERISONS parasito- logiques
			Nbre	G.M.R.T.	INDEM	DECES	SEROL	
125	10	1 au 24èj	9	110	7		NEG.	7 (70 %)
				5660		2		

J - Traitement 4 jours consécutifs, 72 heures après l'inoculation.

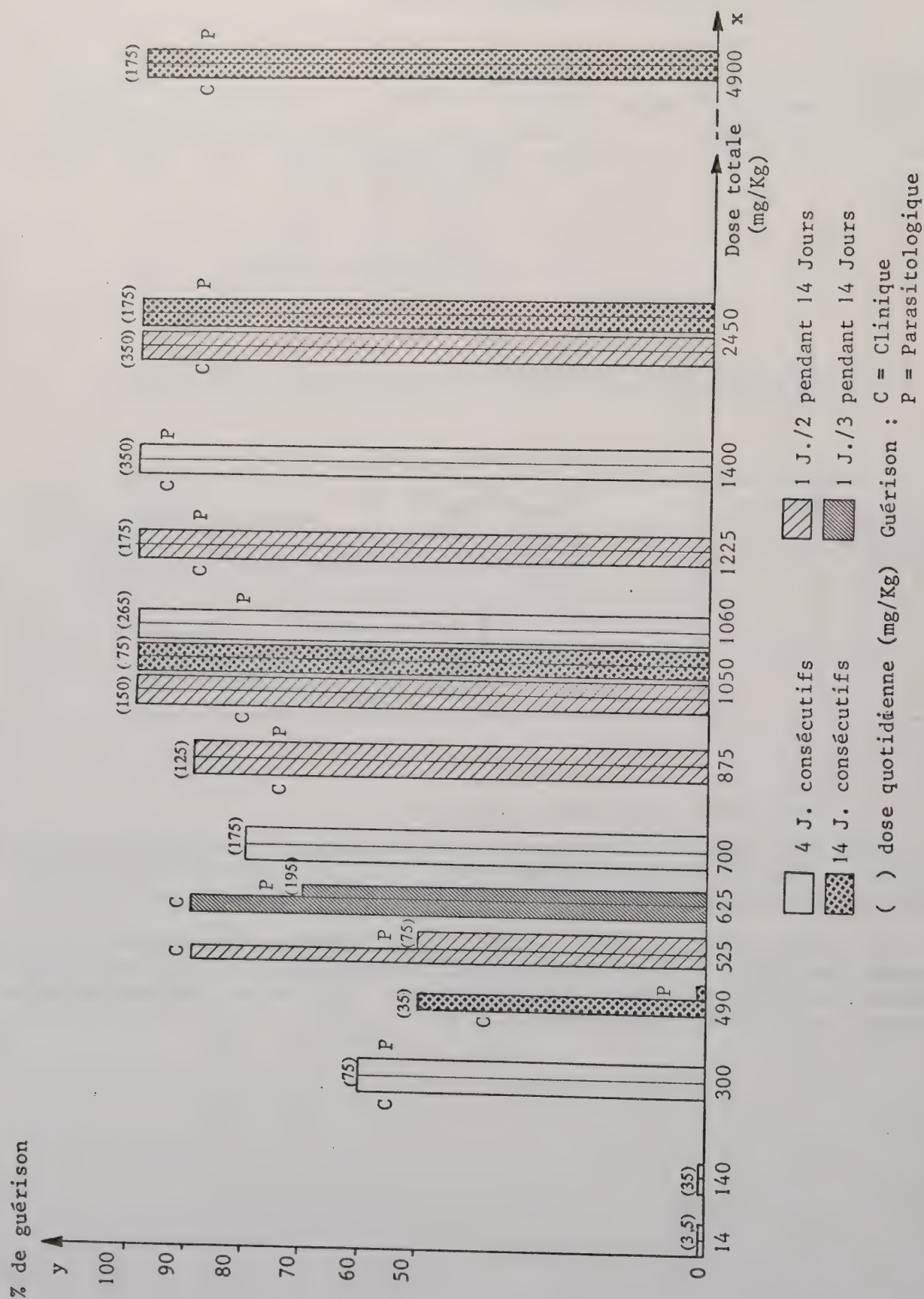
/17/

DOSES mg/kg/j.	Nbre de souris traitées	Décès	souris survi- vantes au 29è j		SUBPASSAGES			GUERISONS parasito- logiques
			Nbre	G.M.R.T.	INDEM	DECES	SEROL	
350	25	4	21	53	8		NEG.	8 (32 %)
				2530		13		

Enfin, nous avons voulu savoir :

. s'il était possible d'abaisser encore légèrement cette posologie jusqu'à 125 mg/kg, tout en espaçant les injections tous les 3 jours (5 injections seulement) : le taux de guérison parasitologique tombe alors à 7 sur 10 (70 %).

. si cette association était efficace dans les formes gravissimes de toxoplasme. Pour cela, nous avons administré 72 heures après l'inoculation infectante, la dose de 350 mg/kg/j pendant 4 jours : le taux de guérison parasitologique chute alors à 8 sur 25 soit 32 % .



1 - On peut retenir ainsi 3 schémas thérapeutiques efficaces :

- . 265 mg/kg pendant 4 jours soit au total : 1.060 mg/kg
- . 75 mg/kg pendant 14 jours soit au total : 1.050 mg/kg
- . 150 mg/kg pendant 14 jours (1 jour sur 2) soit au total : 1.050 mg/kg.

En pratique, nous pensons que les posologies élevées et de courte durée sont à réserver aux formes aiguës, tandis que les posologies plus basses mais plus prolongées sont à conseiller dans les formes chroniques ou latentes.

2 - On remarque, quelque soit le schéma d'administration adopté, que la dose totale efficace est de l'ordre de 1 g/kg. Il semble donc que l'efficacité de ce produit soit liée en grande partie, plus à la dose totale reçue qu'aux différentes modalités d'administration. On notera cependant l'existence :

. d'un effet de charge probable, puisque l'on obtient de meilleurs résultats (guérison parasitologique) avec une posologie de 75 mg/kg/j. pendant 4 jours consécutifs (300 mg) qu'avec la même posologie donnée 1 jour sur 2 pendant 14 jours (525 mg).

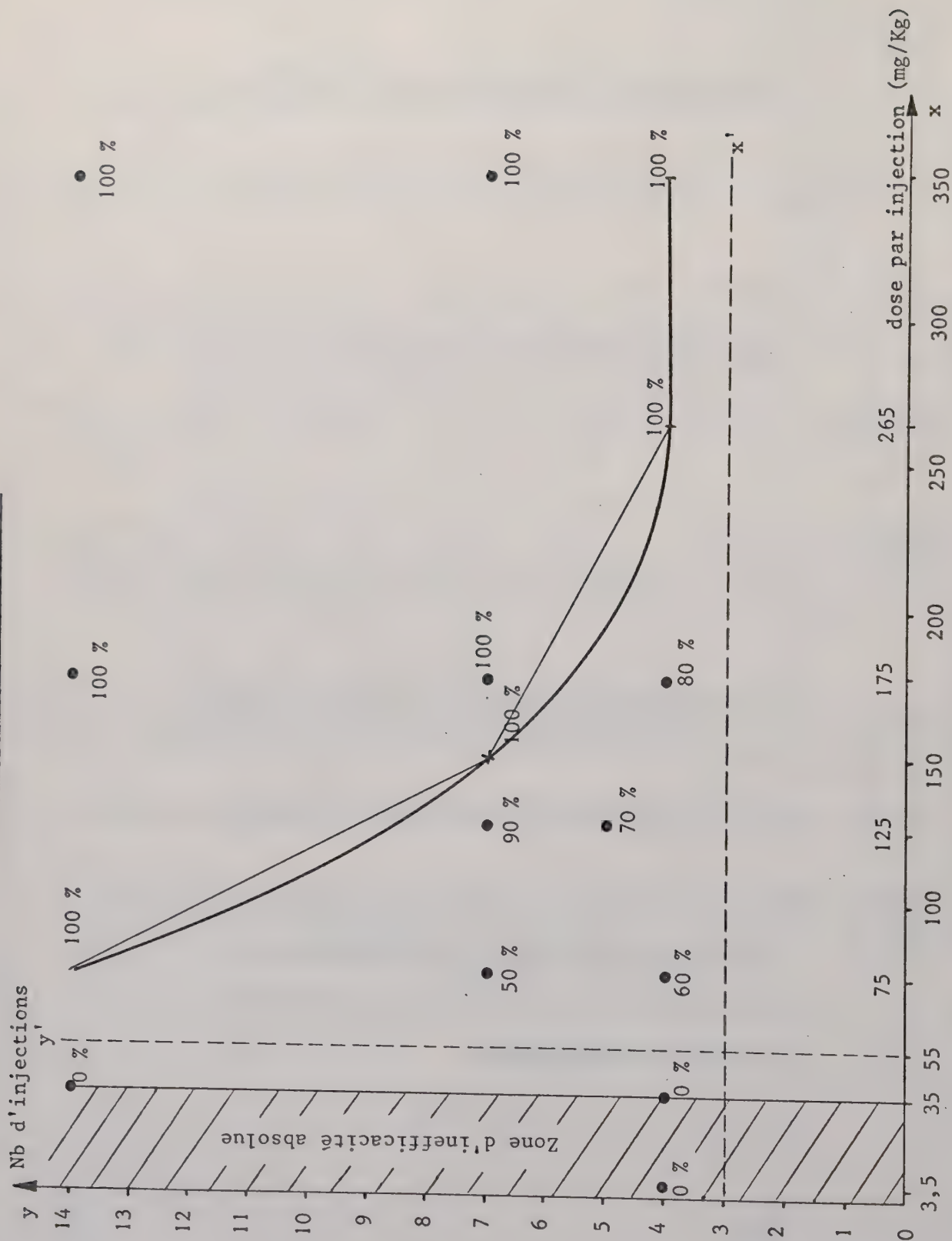
. d'une posologie-seuil, au-dessous de laquelle le traitement inefficace ; en effet, les posologies de 35 mg/kg/j. données pendant 14 jours consécutifs (490 mg) sont totalement inefficaces, alors que pour une dose totale voisine (525 mg) : celles de 75 mg/kg données 1 jour sur 2 pendant 14 jours sont efficaces sur la moitié des souris (guérison parasitologique).

3 - Du point de vue sérologique, s'il n'existe pas de titre permettant d'affirmer une guérison clinique et parasitologique, les résultats d'ensemble obtenus confirment que l'immunofluorescence indirecte est un bon examen d'orientation du diagnostic puisque :

. les taux sérologiques moyens des animaux avec guérison parasitologique sont stables : G.M.R.T. $\leq$ 300.

. alors que ceux retrouvés chez les animaux avec guérison uniquement clinique sont toujours élevés : G.M.R.T. voisine ou supérieure à 2.000.

L - Courbe d'isoeffficacité à 100 %.



4 - Commentaires de la courbe d'iso-efficacité à 100 %

Grâce à un traceur HEWLETT-PACKARD, nous avons réalisé la courbe du nombre d'injections en fonction de la dose par injection, ceci pour une efficacité à 100 % .

Cette courbe est de type hyperbolique et, ramenée à ses asymptotes comme axes principaux (y' à 55 mg et x' à 3 injections), son équation est de type $y' = \frac{1}{x'}$, ce qui donne $y' \times x' = 1 = \text{constante}$.

Or, $y' \times x'$ représente en pratique la dose totale reçue (1.050 mg) : cette courbe d'iso-efficacité à 100 % montre que l'efficacité est fonction de la dose totale injectée.

Si l'on interprète cette courbe, il semble bien :

- qu'une dose-seuil puisse être mise en évidence entre 55 et 60 mg ; mais elle ne pourrait entraîner une efficacité à 100 % que pour une cure de 18 jours, à raison d'une injection par jour ($60 \text{ mg} \times 18 = 1.080 \text{ mg}$).
- que la dose de charge entraînant une efficacité à 100 % serait voisine de 350 mg par injection, 3 jours consécutifs ($350 \text{ mg} \times 3 = 1.050 \text{ mg}$).

Mais, malheureusement, nous n'avons pas vérifié expérimentalement ces deux points.

Par ailleurs, cette courbe sépare la zone d'efficacité à 100 % d'une zone d'efficacité relative ($< 100 \%$) elle-même limitée par une zone d'inefficacité totale.

5 - Proposition d'application au traitement de la toxoplasmose humaine.

Les résultats de cette expérimentation montrent que cette association Sulfadoxine-Pyriméthamine est efficace sur Toxoplasma gondii. Les doses efficaces retrouvées étant voisines de celles utilisées expérimentalement contre Plasmodium gallinaceum, il est permis de penser qu'il n'est pas impossible que cette association puisse être utilisée chez l'homme dans le traitement de la toxoplasmose, au même titre que dans le paludisme, avec cependant des indications préférentielles :

- . Prévention - de la toxoplasmose congénitale du nouveau-né à expression clinique ou sérologique, après les 4 premières semaines de vie (60).
- des rechutes de chorioretinite congénitale,
- de la toxoplasmose chez les immuno-déprimés,
- de la toxoplasmose transmise par leucophérèse (transfusion de leucocytes provenant du sang de sujets atteints de leucémie myéloïde et dont l'indication est l'aplasie médullaire).

Traitement : des formes aiguës graves.

Dans cette perspective, un certain nombre d'éléments doivent être précisés :

- cette chimio-prévention, pour être supportable, doit être faite par voie orale ; or, dans ce travail, nous avons utilisé la voie parentérale. Cependant, diverses études pharmacodynamiques ont montré que l'absorption intestinale du produit est excellente et que la différence des posologies entre les deux modes d'administration ne dépasse pas 20 % .

- les doses efficaces obtenues, transposées à l'homme, montrent que la posologie retenue :

- . dans la prévention, pourrait se situer à 1 comprimé par 20 kg/jours ;
- . dans le cas d'un traitement curatif nécessité par la gravité de la toxoplasmose aiguë, pourrait être : 1 comprimé/20 kg/semaine ou 1 ampoule/20 kg/semaine.

De toute façon, ceci devra être vérifié expérimentalement chez la souris ou même chez le chat, puisque certains auteurs y ont décrit des lésions oculaires semblables à celles rencontrées chez l'homme.

Dans tous les cas, nécessité d'une surveillance stricte de l'hémogramme : numération (globules rouges et plaquettes) devra être faite ; en cours de traitement, elle permettra selon les cas, soit d'arrêter la thérapeutique, soit d'y adjoindre de l'acide folinique.

C O N C L U S I O N S

Nous avons expérimenté l'association SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE dans le traitement de la Toxoplasmose expérimentale de la souris. Cette association est originale en raison de l'équivalence de la demi-élimination de chacun des deux produits qui la constituent et de leur rapport qui est de 20/1.

I. - La souche de toxoplasmes utilisée est la souche RH SABIN et les souris employées sont de race SWISS.

Le nombre de toxoplasmes inoculés par voie intra-péritonéale est de 500.

Le traitement a débuté le jour de l'inoculation sauf dans un essai.

Les doses quotidiennes administrées se sont étalées de 0,35 mg/kg à 350 mg/kg. Le nombre d'injections a varié de 4 à 14.

Les souris ont été observées jusqu'au 29ème jour ; les contrôles de guérison parasitologique ont été effectués par la méthode sérologique d'immunofluorescence et par les subpassages.

II. - Les résultats ont été très encourageants et montrent que les guérisons parasitologiques ont été proportionnelles à la dose totale injectée, la guérison parasitologique à 100 % étant obtenue pour une dose totale de 1 g/kg environ quelque soit la répartition des injections sur 14 jours.

En utilisant des doses moindres, on s'aperçoit qu'une dose de charge donne de meilleurs résultats et qu'il y a une dose-seuil au-dessous de laquelle la répétition des doses ne donne aucun résultat favorable ; si bien que l'on obtient une expression mathématique des résultats selon une courbe dont la fonction est voisine de $Y = I/X$ qui sépare le champ d'activité du champ d'inactivité.

C'est aussi la première fois que nous obtenons un succès thérapeutique en retardant le début du traitement de 72 h. par rapport à l'inoculation, ce qui est assez remarquable quand on sait que la maladie chez la souris est mortelle en 8 jours avec la souche et la dose considérées.

III. - Si l'on veut extrapoler à l'homme, nous proposerions cette association dans les cas suivants :

- a) Toxoplasmose congénitale du nouveau-né à expression purement sérologique ou à expression clinique mineure dans la première année, (à partir de l'âge de 1 mois).
- b) Chorioretinite pigmentaire congénitale chez l'enfant pour en prévenir les rechutes, associée ou non à des stimulants de l'immunité.
- c) Prévention de la Toxoplasmose aiguë souvent mortelle chez les individus en état de carence immunitaire :

- transplantation rénale
- maladie de HODGKIN
- leucose aiguë et chronique.

Dans ce cas, intérêt d'une prévention mixte contre Toxoplasma gondii et Pneumocystis carinii.

d) Prévention de la Toxoplasmose transmise par leucophorèse chez des sujets avec aplasie médullaire, donc particulièrement fragiles.

IV. - La posologie retenue pourrait être :

- en traitement préventif de 1 comprimé/20 kg/15 jours.
- en traitement curatif de 1 comprimé/20 kg/semaine ou
1 ampoule /20 kg/semaine.

Le Président de la Thèse :

Pr A. BERTOYE

Le Directeur de l'U.E.R.
LYON-NORD

Vu, et permis d'imprimer
LYON, le 12 Avril 1976

Pr J.P. GARIN

Le Président de l'Université Claude Bernard

Pr D. GERMAIN.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMATO-NETO (V.)
Toxoplasmose : as lesões oculares e o comprometimento ganglionar determinados pela toxoplasmose responderam bem ao esquema terapêutico utilizado.
Atualidades Médicas 1972, 7, 3-5.
- 2 - AMBROISE-THOMAS (P.)
Etude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immuno-fluorescence.
Thèse Doctorat es Sciences Naturelles, Institut de Médecine et d'Hygiène tropicale. Faculté de Médecine de Lyon 1969, 130-131.
- 3 - ARAUJO (F.G.), REMINGTON (J.S.)
Effect of Clindamycin on acute and chronic toxoplasmosis in mice.
Antimicrob. agents chemother., June 1974, 5, 647-651.
- 4 - BAGDON (R.E.)
Experimental pharmacology and toxicology of sulfonamides.
Exp. Chemotherapy vol 2, Chemotherapy of bacterial infections.
Academic Press, New York 1964, Part I, 249-306.
- 5 - BARANSKI (M.C.)
Terapêutica das protozooses-orientação prática actual e novas perspectivas (Terapêutica das infecções).
Med. Moderna Ed. Special, Nov. 1974, 46-56.
- 6 - BEDRNIK (P.)
Antitoxoplasma activity of coccidiostats.
Folia Parasitol. (Praha), 1972, 19, 129-132.
- 7 - BEDRNIK (P.)
The effect of coccidiostats on Toxoplasma gondii infection of mice.
Folia Parasitol. (Praha), 1972, 19, 355-357.
- 8 - BEVERLEY (J.K.A.), FRY (B.A.)
Sulfamidine, Pyrimethamine and Dapsone in the treatment of toxoplasmosis in mice.
Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 189-193.
- 9 - BEVERLEY (J.K.A.), FRY (B.A.)
The treatment of experimental toxoplasmosis in rabbits.
Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 185-188.
- 10 - BIOCÇA (E.), NOBREGA (P.)
Sobre a quimioterapia da toxoplasmose.
Arq. Inst. Biol., (SAO-PAULO), 1945, 16, 83-87.
Arq. di Biologia, 1945, 30, 63-66.

- 11 - BOGACZ (J.)
Action comparée sur les toxoplasmes de diverses substances synthétiques et de quelques antibiotiques dont la Spiramycine.
Bull. Soc. Path. Exot., 1954, 47, 903-913.
- 12 - BRUS (R.), CHRUSCIEL (T.L.), STEFFEN (J.) and SZAFLARSKI (J.)
Antitoxoplasmic activity of sulfonamides with various radicals in experimental toxoplasmosis in mice.
Z. Tropenmed. Parasit., 1971, 22, 98-103.
- 13 - BUSHBY (S.R.M.), HITCHINGS (G.H.)
Trimethoprim, a sulfonamide potentiator.
Brit. J. Pharmacol., 1968, 33, 72-90.
- 14 - CAMPOS (R.)
Acao de drogas na terapeutica da toxoplasmose aguda experimental do camundongo.
Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 1972, 6, 385-386.
- 15 - CHRUSCIEL (T.L.), SAMOCHOWIEC (L.), STEFFEN (J.), SZAFLARSKI (J.)
Critères de l'efficacité des substances chimiothérapeutiques dans la toxoplasmose expérimentale et l'effet thérapeutique de l'association Spiramycine-Sulfaméthoxydiazine sur les souris blanches inoculées avec Toxoplasma gondii.
Presse Med., 1964, 19, 1125-1128.
- 16 - CROSS (J.B.)
Diasone and Promin as therapeutic agents in experimental toxoplasmosis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 76, 548-551.
- 17 - CROSS (J.B.)
Diasone, Avlosulfon and Sulphetrone as therapeutic agents in experimental toxoplasmosis.
Amer. J. Trop. Med., 1952, 1, 593-597.
- 18 - DARREL (J.H.), GARROD (L.P.), WATERWORTH (P.M.)
Trimethoprim : laboratory and clinical studies.
J. Clin. Path., 1968, 21, 202-209.
- 19 - DEPINAY (A.), Mme HOLZER (L.), FELIX (H.)
Traitement de l'accès palustre par injection unique de Sulfadoxine-Pyriméthamine.
Bull. Soc. Path. Exot., Mai-Juin 1972, 65, 409-417.
- 20 - DETEIX (P.), MOJON (M.), GARIN (J.P.), BLANC (N.), REVILLARD (J.P.), TRAEGER (J.)
Pneumopathie à Pneumocystis carinii après transplantation rénale.
Lyon Med., 1974, 232, 13, 37-47.
- 21 - DIOPMAR (I.), SOW (A.)
Traitement du paludisme neurologique par l'association FANSIDAR-HYDERGINE.
Bull. Soc. Med. Afr. Noire (Lang. Fr.), 1973, 18, 314-322.
- 22 - EICHENWALD (H.)
Experimental toxoplasmosis. II. Effect of Sulfadiazine and antiserum on congenital toxoplasmosis in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 71, 41-49.
- 23 - EYLES (D.E.), COLEMAN (N.)
Test of 2,4-diamino pyrimidines on toxoplasmosis.
Public. Health Rep., 1952, 67, 249-252.

- 24 - EYLES (D.E.), COLEMAN (N.)
Synergistic effect of Sulfadiazine and Daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse.
Antibiot. Chemother., 1953, 3, 483-490.
- 25 - EYLES (D.E.), COLEMAN (N.)
The relative activity of the common sulfamides against experimental toxoplasmosis in the mouse.
Amer. J. Trop. Med., 1953, 2, 54-63.
- 26 - EYLES (D.E.), COLEMAN (N.)
An evaluation of the curative effects of Pyrimethamine and Sulfadiazine alone and in combination on experimental mouse toxoplasmosis.
Antibiot. Chemother., 1955, 5, 529-539.
- 27 - EYLES (D.E.)
Newer knowledge of the chemotherapy of toxoplasmosis.
Ann. NY Acad. Sci., July 5, 1956, 64, 252-267.
- 28 - EYLES (D.E.), COLEMAN (N.)
An evaluation of the effect of sulfones on experimental toxoplasmosis in the mouse.
Antibiot. Chemother., 1957, 7, 577-585.
- 29 - FELIX (H.)
Place de l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine en injection unique dans le traitement de l'accès palustre.
Bull. Soc. Med. Afr. Noire, (Lang. Fr.), 1973, 20, 10.
- 30 - FINNEY (D.J.)
Probit Analysis - 2 nd Ed. Cambridge University Press.
Cambridge - ENGLAND.
- 31 - FRANCOIS (J.), JADIN (J.), WERY (M.), VAN DE CASTEELE (J.)
Etude expérimentale du traitement de la toxoplasmose.
Bull. Acad. Roy. Med. Belg., VIIe série 1963, 3, 459-485.
- 32 - FRENKEL (J.K.), HITCHINGS (G.H.)
Relative reversal by vitamins (p-aminobenzoic, folic and folinic acids) of the effects of Sulfadiazine and Pyrimethamine on toxoplasma, mouse and man.
Antibiot. Chemother., 1957, 7, 630-638.
- 33 - GARIN (J.P.)
Etude du toxoplasme et de la toxoplasmose humaine acquise.
Thèse de Médecine, LYON 1953, n° 650.
- 34 - GARIN (J.P.), EYLES (D.E.)
Le traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris par la Spiramycine.
Presse Med., 1958, 42, 957-958.
- 35 - GARIN (J.P.), AMBROISE-THOMAS (P.)
Le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par la méthode des anticorps fluorescents (technique indirecte).
Presse Med., 1963, 71, 2485-2488.
- 36 - GARIN (J.P.), PERRIN-FAYOLLE (M.), PALIARD (P.)
Toxoplasmose expérimentale de la souris : guérison clinique et anatomopathologique par la Déméthylchlortétracycline (D.M.C.T.).
Presse Med., 1965, 73, 531-536.

- 37 - GILES (C.L.), JACOBS (L.), MELTON (M.L.)
Chemotherapy of experimental toxoplasmosis (evaluation of Spiramycin alone and in combination).
Arch. Ophtal. (Chicago), 1964, 71, 119-127.
- 38 - GILES (C.L.), JACOBS (L.), MELTON (M.L.)
Spiramycin in experimental toxoplasmosis.
Jama, 1964, 2, 229.
- 39 - GILL (H.S.), PRAKASH (O.M.)
Chemotherapy and chemoprophylaxis of experimental toxoplasmosis.
India J. Med. Res., July 1972, 60, 1022-1027.
- 40 - GINGRICH (W.D.), DARROW (E.M.)
The effect of endochin on experimental toxoplasmosis.
Amer. J. Trop. Med., 1951, 31, 12-17.
- 41 - HITCHINGS (G.H.)
Comparative enzymology of dihydrofolate reductases as a basis for chemotherapy.
Proc. 3rd Intern. Pharmacol. Meeting, SAO PAULO : BRAZ. July 1966, Pergonas Oxford/eng. 1968, 5, 3-18.
- 42 - ITO (S.), TSUNODA (K.), NISHIKAWA (H.)
Effects of Robenidine and some other drugs on mice experimentally infected with toxoplasma.
Nat. Inst. Anim. Health. Quat., (TOKYO), 1974, 14, 129-136.
- 43 - LAFaix (C.H.), CAMERLYNCK (P.), DIOPMAR (I.), GUERIN (M.), REY (M.)
Une nouvelle chimiothérapie anti-infectieuse majeure : l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprim ; étude bactériologique et chimique.
Presse Med., 1970, 30, 1375-1376.
- 44 - LENG-LEVY (J.), DAVID-CHAUSSE (J.)
Les sulfamides-retards : le FANASIL, étude d'ensemble.
Jour. Med. Bordeaux, Mai 1966, 739-744.
- 45 - MACHADO (J.O.), DANTAS (A.), SILVA (S.), GOMES (J.F.R.)
The activity of Sulfamethoxazole in experimental and human toxoplasmosis.
Rev. Inst. Med. Trop., S. PAULO, 1967, 9, 346-356.
- 46 - MACHADO (J.O.), LUIZ DEPINHO (A.), SILVA (S.), GOMES (J.F.R.)
Indicação da "Proteína creativa" em casoa clinicos de toxoplasmosose e seu comportamento no criterio de cura.
Hospital, (RIO), 1968, 73, 1839-1845.
- 47 - MAS-BAKAL (P.), INT-VELD (N.)
Postponed Spiramycin treatment of acute toxoplasmosis in white mice.
Trop. Geogr. Med., 1965, 17, 254-260.
- 48 - MC MASTER (P.R.B.), POWERS (K.G.), FINERTY (J.F.), LUNDE (M.N.)
The effect of two chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice.
Amer. J. Trop. Med., 1973, 22, 14-17.
- 49 - MENU (J. P.)
L'association Sulfadoxine-Pyriméthamine dans le traitement de la lèpre.
Thèse de Médecine - LYON 1975, n° 349.

- 50 - MILOVANOVIC (M.), SRETENOVIC (M.)
L'action de la Spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez la souris.
Ann. Parasit. Hum. Comp., 1965, 6, 639-642.
- 51 - MONOD (L.)
Traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris blanche par l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.
Thèse de Médecine - LYON 1973, n° 82.
- 52 - OHSHIMA (S.), TANAKA (H.), INAMI (Y.)
The chemotherapeutic effect of 2 sulfamoyl 4-4' diamino diphenyl sulfone (SDDS) on acute experimental toxoplasmosis in mice.
Jap. J. Parasitol., 1967, 5, 331-338.
- 53 - PAILLERETS (F. de), COSTA (E.), GRENET (J.), LEJEUNE (C.)
Prévention des accidents dus à l'utilisation de la Pyriméthamine dans le traitement de la toxoplasmose.
Ann. Pédiat., (Paris), 1975, 22, 801-804.
- 54 - PECHERE (J.C.), TANCREDE (C.), TANCREDE (D.)
Etude in vitro de l'effet bactéricide de l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime sur 59 souches microbiennes hospitalières.
Thérapie 1970, XXV, 1328.
- 55 - PECHERE (J.C.)
Les synergies de l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.
Path. Biol. (Paris), 1971, 19, 621-626.
- 56 - PHILLIPS (I.), STANFORD (J.P.)
Treatment of experimental Mycobacterium ulcerans infection.
Resumenes Congr. Int. Microbiol., MEXICO, 10-15 Août 1970.
- 57 - POST (C.), FAKOUHI (T.), DUTZ (W.), BANDARIZADEH (B.), KOHOUT (E.E.)
Prophylaxis of epidemic infantile pneumocystis with a 20 : 1 SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE combination.
Curr. Ther. Res., 1971, 13, 273-279.
- 57 bis - REMINGTON (J.S.)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Murine Toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother., Feb 1976, 9, 222-223.
- 58 - RICHARDS (W.M.S.)
The combined action of Pyrimidines and sulfonamides or sulfones in the chemotherapy of malaria and other protozoal infections.
Adv. Pharmacol. Chemother., 1970, 8, 121-147.
- 59 - RICHE (A.)
Traitement du paludisme par l'association Pyriméthamine-Sulforméthoxine.
Presse Med., 31 Octobre 1970, 78, 2022.
- 60 - ROCHE S.A. (Laboratoires)
Le FANSIDAR, brochure 1972.
- 61 - SABIN (A.B.), WARREN (J.)
Therapeutic effect of the sulfonamides on infection by an intracellular protozoan (toxoplasma).
Abstr. J. Bacteriol., 1941, 41, 80 only.

- 62 - SABIN (S.A.), WARREN (J.)
Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intra-cellular protozoan (toxoplasma).
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, 51, 19-23.
- 63 - SANDER (J.), MIDTVEDT (T.)
The effect of Trimethoprim on acute experimental toxoplasmosis in mice.
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B., 1970, 6, 664-668.
- 64 - SHIMIZU (K.), SHIRAHATA (T.), INAMI (Y.)
Therapeutic effect of S.D.D.S. (2 sulfamoyl 4-4' diamino diphenyl sulfone) on experimental toxoplasmosis.
Jap. J. Vet. Sci., 1968, 4, 183-195.
- 65 - SUMMERS (W.A.)
The effects of oral administration of Aureomycin, Sulfathiazole, Sulfamerazine and 4-4' diamino diphenyl sulfone on toxoplasmosis in mice.
Amer. J. Trop. Med., 1949, 29, 889-893.
- 66 - SUMMERS (W.A.)
The chemotherapeutic efficacy of 2-4 diamino 5 p - chloro phenyl -6- ethyl pyrimidine (DARAPRIM) in experimental toxoplasmosis.
Amer. J. Trop. Med., 1953, 2, 1037-1044.
- 67 - TERRAGNA (A.), BASSETTI (D.), GIAVANELLI (A.)
La sulfametossipirazina nell'infezione sperimentale del topo da Toxoplasma gondii - Valutazione dell'effetto protettivo.
Minerva Med., 1970, 61, 1129-1133.
- 68 - TOLENTINO (P.)
Treatment of toxoplasmosis with long-acting sulfonamides.
Hans. Huber Publishers., 1971, 251-254.
- 69 - TRAN-MANH-SUNG (R.), MOJON (M.), GARIN (J.P.)
Traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris blanche par l'association SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE (FANSIDAR*).
Réunion annuelle de la Société Française de Parasitologie - PARIS, 17 Janvier 1976 (à paraître : in LYON Med. 1976).
- 70 - VAN THIEL (P.H.)
Treatment of experimentally induced toxoplasmosis with sulphonamides, arsenic compounds and antimalarial drugs.
Doc. Neerl. Indon. Morb. Trop., 1950, 2, 51-52.
- 71 - WAUGH (A.E.)
Elements of statistical method.
Mc Graw Hill, NEW-YORK, Ed. 3ème Edition, 1952.
- 72 - WERNER (H.), DANNEMANN (R.), EGGER (I.)
On the effect of ultra long acting sulphonamide : sulphamethoxypyrazine (LONGUM = KELFIZINA) on the proliferative phase of replication of Toxoplasma gondii in NMRI mice. Contribution to experimental chemotherapy of toxoplasmosis.
Zentralbl. Bakteriол. (Orig A), 1972, 220, 126-141.
- 73 - WERNER (H.), GONNERT (R.)
The effect of NIFURTIMOX (LAMPIT) on intra and extra cellular development stages of Toxoplasma gondii.
Arzneim-Forsch., May 1974, 24, 790-793 (Engl. Abstr.).

74 - WERNER (H.)

Experimental study of some drugs or cystozoites and cysts development of *Toxoplasma gondii*.

3rd Intern. Congress. of Parasitology. MUNICH (GER.), Aug. 1974, Facta Publ. Egermann, Vienna/AUSTRIA 1974, proceedings I, 313-314.

75 - WERNER (H.), EGGER (I.)

Comparative chemotherapeutical studies on the effect of BACTRIM and other combined preparations on the proliferative and cystoforming phase of *Toxoplasma gondii* in NMRI mice.

A contribution to experimental chemotherapy of toxoplasmosis.

Zentralb. Bakteriол. (Orig. A), 1975, 231, 349-364.

ooo

TABLE DES MATIERES

	pages
- INTRODUCTION	1
- CHAPITRE I : LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE.	
I - Les sulfamides	2
II - Les sulfones	3
III - Les antifoliques	4
IV - Les sulfamides-retards.....	5
V - Les antibiotiques	7
- CHAPITRE II : LES ASSOCIATIONS DE MEDICAMENTS ACTIFS.	
I - Les associations avec les antifoliques	9
II - Les associations avec la Spiramycine	12
III - Les triples associations	12
- CHAPITRE III : L'ASSOCIATION SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE.	
a) Chimie	14
b) Mode d'action	16
c) Etude expérimentale	16
d) Présentation - posologie - mode d'administration	17
e) Utilisation en dehors de la toxoplasmose	17
f) Tolérance et contre-indications	18
- CHAPITRE IV : TRAVAUX PERSONNELS.	
I - Matériels et méthode.....	20
A/ Matériels.....	20
B/ Inoculation	20
C/ Traitement	21
D/ Observation et surveillance	21
II - Protocoles et Résultats	24
III - Commentaires	51
- CONCLUSIONS	59
- BIBLIOGRAPHIE	61

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

	pages
A - Courbes de concentration plasmatique moyenne après administration d'une dose orale unique de Sulfadoxine (1 g) et de Pyriméthamine (500 mg)	14'
B - Schéma du mécanisme d'action de l'association SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE	15'
C - Tableau récapitulatif des essais par ordre chronologique	47'
D - Tableau récapitulatif des essais par nombre d'injections	48'
E - Tableau récapitulatif des essais par dose totale injectée	49'
F - Tableau des traitements de 4 jours consécutifs	52
G - Tableau des traitements de 14 jours consécutifs	53
H - Tableau des traitements de 1 jour sur 2 pendant 14 jours	54
I - Tableau du traitement de 1 jour sur 3 pendant 14 jours	55
J - Tableau du traitement de 4 jours consécutifs, 72 h après l'inoculation	55
K - Représentation graphique de l'efficacité de l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine en fonction de la dose totale	55'
L - Courbe d'iso-efficacité à 100 %	56'

